

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923 - 1924. — N° 112

Contribution à l'Étude
de l'action des

RAYONS X SUR LE SANG

aux doses moyennes et faibles

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 6 Juin 1924

par

Georges - Marcel - Germain RUBENTHALER

Né à BELFORT (Haut-Rhin), le 7 Mai 1898

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS...	professeur.	{	Président.
		CHAVANNAZ.	professeur.		Juges.
		RÉCHOU.....	agrégé....		
		JEANNENEY.	agrégé....		

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DAGUERRE
19, Rue de Berry, 19

1924

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923 - 1924. — N° 112

Contribution à l'Étude
de l'action des

RAYONS X SUR LE SANG

aux doses moyennes et faibles

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 6 Juin 1924

par

Georges - Marcel - Germain RUBENTHALER

Né à BELFORT (Haut-Rhin), le 7 Mai 1898

Examinateurs de la Thèse

MM. SABRAZÈS ... professeur.	<i>Président.</i>
CHAVANNAZ. professeur.	
RÉCHOU agrégé	<i>Juges.</i>
JEANNENEY. agrégé	

BORDEAUX

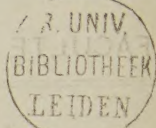
IMPRIMERIE E. DAGUERRE

19, Rue de Berry, 19

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS, *doyen*.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS :

MM.			MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants ..	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médecine Coloniale et Clinique des Malad. exot.	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUILH
Hygiène.....	AUCHÉ.	Pathologie externe et chirurgie opératoire et expérimentale.....	GUYOT.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des Maladies nerveuses et mentales..	ABADIE.
Physique biologique et clinique d'élec. médicale.	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et Hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et Climatologie	SEILLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie).

CARLES (Thérapeutique et Pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine générale.....	{ CREYX. MICHELEAU BONNIN.
Histologie.....	LACOSTE.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Physiologie	DELAUNAY.	Chirurgie générale.....	{ ROCHER. DUVERGEY. PAPIN. JEANNENEY
Anatomie pathologique	MURATET.	Obstétrique.....	{ PERY. FAUGÈRE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	{ R. SIGALAS. N.	Ophtalmologie	TEULIÈRES.
Physique biologique et médicale...	RÉCHOU.	Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie biologique et médicale	N.	Pharmacie	GOLSE.
Médecine générale.....	{ MAURIAC. LEURET DUPERIÉ.		

COURS COMPLÉMENTAIRES ET ENSEIGNEMENTS :

Cours de clinique dentaire	MM. CAVALIÉ.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	JEANNENEY.
Cours complémentaire d'Accouchements	PERY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture	ANDÉRODIAS.
Cours complémentaire de Démonstrations et Préparations pharmaceutiques	LABAT.
Cours complémentaire de Chimie pharmaceutique	GOLSE.
Cours complémentaire de Chimie analytique	N.
Cours complémentaire d'Hygiène appliquée	N.
Cours complém. d'Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..	ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle	GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Dont l'amour immense, les longues veilles et les âpres sacrifices ont su forger les ressources indispensables à mon éducation, je dédie avant tous cette primeure de ma vie scientifique en gage d'infinie reconnaissance.

A MES GRANDS PARENTS

Dont la tendre affection et la bonté si souvent manifestées m'inspirent la plus profonde gratitude.

A MES SŒURS GERMAINE ET SOLANGE

A MON FRÈRE MARCEL

A LA GLORIEUSE ET DOULOUREUSE MÉMOIRE

D'ÉDOUARD NÈGRE

Mon camarade et ami tombé au Champ d'honneur.

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

LAGRANGE, G. DUBREUIL, R. PICQUÉ

*En témoignage de gratitude pour les
encouragements qu'ils nous ont prodigués.*

A MES CHEFS DE SERVICE D'EXTERNAT

MM. LES DOCTEURS BÉGOUIN ET SABRAZÈS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. RÉCHOU

*Qui a bien voulu nous inspirer les direc-
tives de nos recherches, nous permettre de
les poursuivre en mettant à notre disposi-
tion son appareillage personnel et nous a
constamment guidés par ses conseils et son
expérience.*

A mon Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SABRAZÈS

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET DE MICROSCOPIE CLINIQUE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN CHEF DE SERVICE DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

« Hommage de respectueuse reconnaissance »

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Si la tradition veut qu'une thèse couronne la scolarité médicale, le titre en lui-même enviable de docteur en médecine ne saurait signifier à nos yeux que nos études sont terminées ou sans lacunes. Nous ne voyons que trop la perspective infinie du chemin qui nous reste à parcourir et nous ne savons même pas s'il sera donné à nos efforts d'en atteindre le terme. Il nous est plus agréable pour le moment de revenir sur nos pas et de penser à tous ceux qui les ont guidés.

Nous devons à nos maîtres de la Faculté de Bordeaux ainsi qu'à notre Père une gratitude profonde pour leurs leçons fécondes; qu'ils veuillent bien en trouver ici l'expression émue. Nous remercierons particulièrement Messieurs les Professeurs Bégouin et Sabrazès qui, durant nos stages d'externat, nous ont initié successivement, l'un dans le domaine chirurgical, l'autre dans le domaine médical, à l'art si difficile de l'examen clinique des malades.

M. le Professeur Sabrazès, dans les moments trop courts où nous fûmes son élève, nous avait donné un goût très vif pour l'hématologie, qui, joint à notre curiosité pour l'instrumentation radiologique nous poussa vers l'étude de l'action des Rayons X sur le sang. Ce maître nous a prodigué pour nos recherches des conseils et des documents

précieux; enfin il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, toutes marques d'une bienveillance dont nous ne saurions jamais trop le remercier.

Il nous reste à dire à M. le Professeur agrégé Réchou quelle gratitude profonde nous lui gardons pour les directives générales qu'il nous a données et l'obligeance avec laquelle il a mis à notre disposition le puissant appareillage radiothérapique dont il dispose chez lui.

Egalement bien accueilli dans le laboratoire de M. le Professeur Chelle, il nous est devenu possible d'ajouter à notre travail l'appoint de certaines données chimiques importantes, telles que le dosage de l'urée dans le sang, ce dont nous sommes redevables à la grande obligeance de ce maître.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, la Radiologie a suivi les progrès considérables réalisés par l'industrie électrique. Elle a perfectionné son appareillage et, de l'emploi sans cesse plus audacieux des hautes tensions, est née la Radiothérapie pénétrante.

La vitesse électronique s'accroissant avec les potentiels, l'énergie transformée en Rayons de Röntgen est devenue de plus en plus considérable. Le rayonnement issu de l'anticathode avec une longueur d'onde de plus en plus faible est devenu de plus en plus pénétrant, si bien qu'en des temps égaux, la dose susceptible d'être donnée à une même profondeur s'est accrue dans une proportion considérable.

Dans ces conditions, on a pu, en une seule séance appliquer des doses massives de Rayons X, mortelles à coup sûr pour les cellules pathologiques, mais bien dangereuses pour les tissus sains. C'est ainsi qu'en 1921, à Budapest, le fait a été rapporté par Bécélère, M. Eugène Rosenthal soumettait à une radiothérapie intensive onze de ses malades atteints de leucémie. En une seule séance, il appliqua à chacun d'eux la dose effective de 100 h. qui est, comme on sait, vingt fois supérieure à la dose d'érythème. Presque immédiatement après une telle irradiation tous ces malades présentèrent des troubles très graves : vomissements

incoercibles, dyspnée intense, pouls filiforme. Au quatrième jour, trois d'entre eux succombèrent, les huit autres furent longtemps en danger, mais survécurent, leurs leucémies furent du coup très améliorées.

D'autres observations sont venues confirmer le danger des doses massives d'emblée préconisées par les Allemands. Puis, même aux doses moyennes, de nombreux auteurs signalèrent le mal des irradiations pénétrantes, décrivant la crise hémoclasique qui le cause, et étudièrent l'action des Rayons X sur le sang.

On est tenté, après avoir vu leurs travaux, de croire que les Rayons X exercent toujours une action destructive sur la matière vivante. Nous pensons qu'une telle manière de voir est une erreur, car si de fortes doses sont nocives, il faut se garder de conclure au même danger pour les doses faibles ou très faibles. S'il est vrai que la lumière et la chaleur, autres agents physiques d'ordre vibratoire, peuvent, selon l'intensité et la durée de leur action, exalter ou arrêter la vie des tissus, pourquoi n'en serait-il pas de même pour les Rayons X ?

Il est probable qu'en s'appesantissant sur leurs effets cyto-caustiques les chercheurs ont quelque peu négligé leurs effets stimulants aux faibles doses, bien que ceux-ci soient incontestables.

Puisqu'à l'heure actuelle les travaux expérimentaux ont surtout fait connaître l'action des fortes doses en Rayons X sur le sang, plus particulièrement chez l'animal, nous nous attacherons au contraire aux doses moyennes et faibles d'un emploi plus fréquent en thérapeutique humaine. Nous chercherons à déterminer les modifications qu'elles apportent dans le sang et à comprendre le mécanisme de leur action.

Notre travail, nécessairement incomplet sur une aussi vaste question, comportera :

Dans une première partie : l'exposé historique sommaire des recherches expérimentales antérieures, tant sur le sang que sur les organes hématopoiétiques.

Dans une seconde partie : les données fournies par le sang des leucémiques irradiés, puis, à la lumière des travaux récents, de nos recherches personnelles sur le sang d'un leucémique soumis à la radiothérapie, la discussion des diverses théories émises pour expliquer l'action hémalogique du rayonnement, enfin notre interprétation personnelle du mécanisme de l'action des doses moyennes sur les éléments figurés du sang, le sérum et les organes hématopoiétiques.

Dans une troisième partie : une étude succincte de l'action des doses faibles et de l'application de leurs propriétés stimulantes au traitement de la tuberculose.

Nos conclusions. — La bibliographie.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE I

Action du Rayonnement Röntgénien sur les organes hématopoiétiques.

Les premiers chercheurs s'occupèrent des réactions tégumentaires; encore fallut-il un certain temps pour attribuer aux rayons de Röntgen les lésions cutanées primitivement imputées au champ électrostatique.

C'est en 1903 que commencèrent les recherches expérimentales sur l'action des rayons X. Albert Schönberg signala le premier, chez les lapins et les cobayes, l'azoospermie consécutive aux irradiations. Au même moment, alors qu'on ignorait encore totalement l'action des rayons X sur les éléments figurés du sang, Senn, de Chicago, eut l'idée d'exposer aux radiations d'un tube de Crookes une malade atteinte de leucémie. Il espérait, ce faisant, atteindre non pas les cellules pathologiques du sang, mais l'agent causal encore inconnu à l'heure actuelle de cette redoutable affec-

tion. L'idée de Senn fut heureuse; sa jeune malade guérit; elle fut féconde aussi. Heniecke, à Leipzig, peut-être frappé de ce fait, peut-être spontanément, se mit à l'œuvre.

Il soumit à l'action des rayons X des souris et des cobayes, qu'il vit succomber, celles-ci en sept jours, ceux-là en quatorze, à une irradiation prolongée, non pas à des lésions cutanées, comme on le croyait à cette époque, mais à des effets nécrobiotiques portant sur les organes hématopoiétiques.

À l'autopsie, ceux-ci présentaient des lésions macroscopiques. La rate, plus petite qu'à l'ordinaire, était d'une coloration noirâtre, due, comme nous le verrons plus loin, à une accumulation de pigment; la moëlle osseuse paraissait dégénérée; seuls, les ganglions lymphatiques paraissaient n'avoir pas souffert des rayons.

Microscopiquement, l'atteinte roentgénienne se révélait ainsi :

Rate. — Deux heures après l'irradiation Heinecke constata dans la rate la destruction brusque et simultanée des noyaux des lymphocytes contenus dans les follicules. La chromatine qu'ils contenaient se rassemble en une série de petites sphères facilement reconnaissables à ce qu'elles prennent les colorants nucléaires. En même temps apparaissent, au centre du follicule, de larges cellules vésiculeuses remplaçant les leucocytes.

Le follicule devient un centre de phagocytisme intense au cours duquel tous les débris nucléaires sont englobés dans de larges cellules phagocytaires; si bien qu'au bout de quatre heures, on ne trouve plus de masses nucléaires isolées. Cependant, les cellules épithélioïdes qui avaient envahi le follicule perdent leur aspect caractéristique et, lorsque l'animal meurt, elles ont presque complètement disparu. Heinecke n'a pu déterminer leur signification. Il faut ajouter aux lésions précédentes la dégénérescence et la raréfaction des cellules de la pulpe. C'est à leur niveau

que s'accumulent en quantités considérables les pigments qui donnent à l'organe la couleur foncée qu'on observe à l'autopsie.

Moëlle osseuse. — Le cycle des modifications qu'elle subit est beaucoup plus long; ce n'est, en effet, qu'à la troisième heure que se manifestent les premiers changements. Ils consistent encore dans une atteinte primitive des lymphocytes, puis sont frappés les groupes cellulaires suivants : les cosinophiles, et plus tard les myélocytes neutrophiles et les mastzellen, enfin les polynucléaires. En somme, Heinecke note de ce côté une altération de tous les éléments cellulaires.

Ganglions lymphatiques. — Les phénomènes destructifs intéressent la substance médullaire, où l'on voit disparaître la plus grande partie des lymphocytes dans et tout autour des follicules. Heinecke conclut à la plus grande radiosensibilité du tissu myéloïde.

Mais, lorsque les lésions ne sont pas assez graves pour amener la mort, leur régénération s'effectue assez rapidement. Les lymphocytes en voie de karyolyse sont incorporés par les polynucléaires ou par de grands mononucléaires qui, en se fusionnant, constituent de gigantesques phagocytes dont le rôle est d'englober et de digérer les éléments détruits devenus corps étrangers.

Aubertin et Baujard, continuant les travaux d'Heinecke, ont montré que les corpuscules de Malpighi se régénèrent aisément, puisque, quarante-huit heures après une irradiation assez forte pour les endommager, on leur retrouve leur aspect normal. Ces lésions des organes hématopoïétiques se traduisent, selon Heinecke, par une insuffisance formative due à la nécrose folliculaire. Il en résulte une leucopénie intense, qui peut atteindre, soixante-dix heures après l'irradiation, la proportion énorme de 96 %;

du côté des globules rouges, l'atteinte des organes sanguiformateurs se révèle par une diminution numérique et l'apparition de formes nucléées.

Nous allons passer maintenant aux modifications qualitatives et quantitatives des éléments figurés du sang que les auteurs ont signalés jusqu'ici.

CHAPITRE II

Influence du Rayonnement sur les leucocytes de l'animal irradié

En France, les premiers travaux d'Aubertin et Beaujard confirmant les recherches d'Heinecke quant à l'action du rayonnement sur les organes hématopoiétiques, vinrent ajouter aux notions acquises celle de la leucocytose immédiatement consécutive aux irradiations.

Il semble que ces auteurs aient eu recours à des doses moins fortes que celles qui avaient servi à Heinecke — inférieures en tout cas aux doses mortelles. Ils constatèrent sur de petits animaux irradiés dans ces conditions une leucocytose très marquée se produisant généralement deux ou trois heures après l'irradiation. Ces résultats furent confirmés par Reuss, Sluka et Schwartz, plus tard. Des examens de sang pratiqués à ce moment montrent que les leucocytes appartiennent à ce moment au groupe des polynucléaires. La leucocytose est donc une polynucléose. L'augmentation globale des leucocytes masque alors la lymphopénie. Celle-ci se révèle au bout d'un temps très court et s'affirme, par sa durée et par le nombre des éléments disparus, comme plus importante pour l'organisme que la polynucléose initiale. Celle-ci, d'ailleurs est éphémère. Vingt-quatre heures après la séance, le nombre des

leucocytes diminue rapidement et descend au-dessous de la normale, comme Heinecke l'avait déjà remarqué. Mais bientôt commence un processus de réparation. Le taux des monocytes remonte. On voit apparaître dans le sang de grandes cellules mononuclées à noyau imprécis, qui peuvent représenter jusqu'à 30 % des globules blancs.

La formule leucocytaire subit, pendant cette régénération, des fluctuations sur lesquelles Aubertin et Beaujard ont insisté et qui consistent tantôt en monocytose, tantôt en polynucléose, jusqu'à ce que l'équilibre définitif se soit rétabli. Le temps de cette régénération est fonction de la dose donnée.

Pour les auteurs précités, la leucopénie ne saurait s'expliquer dans tous les cas par un hypofonctionnement des organes leuco et lymphogènes, puisqu'aux doses employées par eux ils n'ont pas trouvé de lésions de ces organes ou des lésions dont la réparation est complète dans un délai très bref. Ils pensent qu'il s'agit d'une destruction directe dans le sang circulant, à laquelle se surajoute l'action de substances toxiques, leucotoxines et leucolysines. C'est encore l'idée émise par Helber et Linser, et, plus récemment, par David et Desplats, de Lille. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces diverses théories et comment peut être compris le mécanisme intime de l'action des rayons X sur le sang.

S'ils ne sont pas d'accord sur son origine, les auteurs sont bien d'accord pour constater un phénomène net consécutif aux fortes irradiations : la leucopénie et la lymphopénie.

Si l'on admet que le lymphocyte est l'élément le moins âgé des cellules blanches, on voit que les rayons X, conformément à la loi de Bergonié et Tribondeau, frappent bien électivement les cellules à activité reproductrice intense et à long devenir karyokinétique — c'est-à-dire les cellules jeunes.

En 1914, dans une série d'expériences assez analogues à celles que M^{lle} Marthe Giraud devait reprendre plus tard, Ollino, ayant pratiqué chez le cobaye une exosplénopexie, pouvait irradier la rate de cet animal à l'exclusion de tout autre organe; avec huit heures, il constatait, après l'irradiation, une leucocytose avec polynucléose à laquelle succédait rapidement une leucopénie générale.

L'examen de la rate dénotait, en plus des lésions déjà connues, une nécrose folliculaire, périfolliculaire et périvasale, à laquelle l'auteur attribue la décroissance du nombre des leucocytes.

De 1914 à 1918, on note bien peu de travaux relatifs à l'action expérimentale des rayons X, mais la paix ramène les chercheurs à leurs études.

Isaac Levin conclut de ses recherches que les lymphocytes sont détruits indifféremment dans la rate et dans le sang circulant. Mottram, en 1922, vient affirmer que la lymphopénie est constante, quelle que soit la dose d'irradiation, alors que ses prédécesseurs ne l'avaient constatée qu'aux doses moyennes ou fortes. Nous ne croyons pas que cette conclusion puisse être tenue pour vraie dans une forme aussi absolue. D'ailleurs, Murphy avait, en 1921, procédé à des expériences qui avaient donné des résultats très différents : irradiant des lapins durant vingt secondes avec 25 cm. d'étincelle équivalente et 25 milliampères, il constate une augmentation nette du nombre des lymphocytes. Parmi les nombreuses expériences faites par cet auteur, l'une d'elles mérite d'être citée : Murphy prélève du sérum de rats irradiés; il y met en suspension des cellules lymphoïdes. Il dit avoir constaté, au bout de quelques heures, une augmentation atteignant 15 à 30 % de leur nombre primitif; de plus, de nombreuses cellules présentent des figures de mitose, tandis que, dans un sérum normal, les mêmes cellules dégénèrent et meurent. Si cette expérience de Murphy est valable (et le nom de Murphy

est à lui seul une garantie), elle nous semble justifier l'espoir d'une sérothérapie préventive du choc hémoclasique imputable à l'irradiation röntgénienne : *si le sérum d'un animal irradié acquiert des propriétés stimulantes pour les cellules lymphoïdes, pourquoi, en partant du sérum de cheval, par exemple, ne chercherait-on pas à atténuer l'effet inhibiteur pour nous, destructeur selon la plupart des auteurs, des longues irradiations nécessaires chez certains malades ?*

Le germe de cette idée de sérothérapie du choc hémoclasique des irradiés est tout entier dans l'expérience de Murphy. Cette expérience et l'hypothèse qu'elle suscite sont à vérifier, mais cela nous entraînerait hors du cadre de cette étude.

Tandis que nous exposons les expériences américaines, nous ne pouvons passer sous silence celles de Witherbee et de Taylor. Ces auteurs, irradiant avec de très fortes doses des chats, constatent tout d'abord que les leucocytes sont atteints avant les globules rouges. La leucopénie est maxima vers la quarante-huitième heure; elle est suivie d'une légère augmentation, puis d'une nouvelle chute, le retour à la normale chez les animaux irradiés une seule fois s'effectue en deux semaines en moyenne. Les variations de la formule leucocytaire dénotent une polynucléose très remarquable dans les vingt-quatre heures consécutives à la séance, décroissant au fur et à mesure que le nombre des lymphocytes revient à la normale. W. Nakahara, qui fut l'un des premiers à expérimenter l'action des doses très faibles, pense que celles-ci sont capables de stimuler le tissu lymphoïde et, en effet, il constate six fois sur dix, chez le lapin, pour une dose de 1 h. 5, une lymphocytose très nette.

L'action des rayons X sur le sang humain produit des modifications comparables à celles que l'on retrouve dans le sang des animaux irradiés : leucocytose passagère aux

faibles doses, telles que celles qui sont nécessaires pour une prise de radiographie (Wöhler); leuco et lymphopénie pour les irradiations fortes nécessaires pour la thérapie des néoplasies.

Nous arrivons aux très intéressantes études publiées par M^{lle} Marthe Giraud, G. Giraud et L. Paris, en 1922, dans la *Presse médicale*, sur la genèse de la crise hémoclasique des irradiations pénétrantes, ou, si l'on préfère, sur la cause de la leucopénie consécutive à ces irradiations.

Ces auteurs ont pensé que la crise hémoclasique était due au déversement dans le torrent circulatoire de produits de destruction des tissus irradiés; leurs résultats expérimentaux paraissent bien vérifier leur hypothèse. Ils ont opéré sur un chien exosplénopexié. Ayant attiré la rate hors de l'abdomen, ils ont pu irradier cet organe en protégeant le reste du corps de l'animal par des lames de plomb. Le pédicule splénique libre de toute entrave, ils ont soumis la rate à un rayonnement moyennement pénétrant et ont constaté, pour une dose de 6 h., une leucopénie consécutive atteignant 20 % des éléments blancs.

Procédant à la même irradiation le pédicule étant pris et serré dans les mors d'une pince à forcipressure, la crise hémoclasique ne s'est pas produite, mais, dès que la ligature fut supprimée, la leucopénie se manifesta aussitôt. Les auteurs concluent à la production par les rayons X de produits de radiolyse dont le passage dans la circulation détermine la crise hémoclasique.

CHAPITRE III

Action sur les globules rouges.

Parce que moins manifeste, elle a paru moins importante et peu d'auteurs se sont attachés à l'étudier. Depuis qu'Heinecke, dans son travail primitif, a constaté une légère diminution du nombre des hématies consécutive à l'irradiation, on a admis qu'aux doses moyennes les rayons X n'affectaient pas sérieusement les globules rouges. Cependant, dès qu'on dépasse tant soit peu la dose de 10 h., se manifestent des symptômes d'anémie, puis, pour les irradiations massives préconisées par les Allemands, la destruction massive des globules rouges de produit : pour 100 h., elle atteindrait 50 % de leur nombre. Cependant, les doses thérapeutiques sont loin de provoquer des effets aussi graves; pour des doses moyennes ou fortes, on constate simplement de la polychromatophilie et de l'anisocytose. Mais quand apparaissent dans le sang des sujets irradiés des hématies nucléées, l'anémie rouge est déjà grave et de réparation très lente. Seitz et Wirtz ont pu constater que, si la destruction des globules rouges est réparable, elle ne l'est pas indéfiniment : les organes hématopoïétiques suppléent de plus en plus difficilement à des spoliations successives, et lorsqu'ils ont fait les frais de cinq ou six régénérations, l'altération du sang consécutive à une nouvelle séance est bien souvent irréparable.

L'érythropoïèse est donc atteinte, quoique à un degré moindre que la leucopoïèse, et par des doses extrêmement fortes. Dès 1904, Milchner et Mosse avaient observé dans la moëlle osseuse d'animaux irradiés la persistance des lignées érythropoïétiques, alors que les lignées blanches étaient détruites. Lacassagne et Lavedan (1924) pratiquant jour par jour l'examen histologique des organes myéloïdes soumis à l'irradiation, constatent qu'au troisième jour les groupes de cellules d'érythropoïèse de la moëlle ont disparu pour la plupart. Mais leur restauration est rapide, plus rapide même que pour les éléments blancs.

Dès lors, la durée fonctionnelle d'une hématie étant relativement beaucoup plus longue que celle d'un leucocyte, il n'est pas surprenant que le fléchissement du nombre des hématies soit peu marqué.

C'est donc bien par lésion de la moëlle que peut décroître le nombre des globules rouges; ils ne sont sûrement pas détruits dans le sang circulant: Bergonié et Tribondeau (en 1908) n'ont pu, en irradiant des hématies *in vitro*, à des doses considérables, provoquer ni hémolyse ni modifications morphologiques.

Quant aux doses faibles, elles favorisent nettement l'érythropoïèse. Coleschi, Serena, Rechou, Verdun, Dausset et Krause l'ont constaté à plusieurs reprises.

•

CHAPITRE IV

Action des Rayons X sur les Globulins.

Les globulins ont encore moins intéressé les chercheurs que les globules rouges, si bien qu'il faut longtemps chercher dans la littérature relative à l'action des rayons X sur le sang pour trouver, en somme, bien peu de chose à leur sujet. Nos connaissances sur ce sujet sont donc minimales et incertaines.

Milchner et Mosse (1904) ne trouvent pas de modifications; Kelher et Luisier (1905) n'observent aucune variation soit quantitative, soit qualitative, des globulins.

Krause et Ziegler (1906) admettent une légère diminution numérique.

Duke (1915) constate une augmentation de leur nombre pour des doses faibles, une diminution pour les doses fortes.

Möller (1922) irradie un cobaye jusqu'à provocation de phénomènes hémorragiques; il constate une diminution considérable du nombre des globulins. Comme il fait dériver ceux-ci des mégacaryocytes, comme le pense Wright, il pense que la cause de leur diminution réside dans la lyse röntgénienne de ces éléments propres au tissu myéloïde.

Lacassagne et Lavedan, dans leurs derniers travaux, ont noté une diminution importante du nombre de ces éléments, maxima au quatrième jour, atteignant à ce moment 90 %. Malheureusement, ces auteurs ne précisent pas la quantité du rayonnement. Il est probable qu'elle dut être très forte. En même temps que cette thrombopénie, ils ont constaté une augmentation du temps de coagulations.

CHAPITRE V.

Résumé.

Les recherches précédentes, très précises quant aux résultats expérimentaux, le sont beaucoup moins quant à l'évaluation de l'énergie röntgénienne qui fut nécessaire pour les produire. En effet, les auteurs s'expriment ou en unités différentes ou par les termes vagues de doses moyennes, faibles, fortes, massives, si bien que telle dose moyenne pour un auteur devient faible ou forte au regard d'un autre. Or, la question des doses est primordiale : l'action des rayons X sur les tissus dépendant essentiellement de la quantité qu'ils ont absorbée. Sous cette réserve se dégagent cependant les conclusions schématiques suivantes au sujet de l'action des rayons X sur les éléments figurés du sang et les organes sanguiformateurs :

1° Les doses massives :

Dites cancéricides d'emblée, sont très nettement destructrices; elles frappent à mort les tissus sains ou pathologiques, arrêtent toutes les fonctions cellulaires et produisent dans les liquides organiques des phénomènes de floculation;

2° Les doses fortes :

Déterminent dans le sang des animaux irradiés une leucopénie le plus souvent précédée d'une légère leuco-

cytose avec polynucléose : elles désorganisent temporairement le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde et entraînent de l'anémie simple;

3° Les doses moyennes :

Affectent encore sérieusement le tissu lymphoïde, mais lui permettent une rapide régénération; elles seraient excitantes pour le tissu myéloïde, qui s'hyperplásie et déverse dans la circulation ses réserves de polynucléés. Elles déterminent dans le sang une leucopénie due à la disparition d'un grand nombre de lymphocytes, tandis que la formule leucocytaire se modifie au profit des myélocytes. Quant à savoir de quelle manière se produit la leucorouges, on noterait, à ces doses, une légère augmentation de leur nombre;

4° Aux doses faibles :

Se manifeste déjà l'extrême sensibilité du tissu lymphoïde et du lymphocyte. Cependant, elles pourraient avoir une action stimulante et déterminer non de la leucopénie, comme dans les cas précédents, mais de la lymphocytose. Elles semblent être sans effet du côté des globules rouges.

Quant à savoir de quelle manière se produit la leucopénie des doses fortes, les auteurs précédemment cités nous offrent le choix entre :

1° La théorie de l'inhibition de la leucopoièse (Heinecke);

2° La théorie de la destruction dans le sang circulant (Baujard);

3° La théorie des leucolysines et autres substances de radiolyse génératrices de choc (Aubertin, M^{lle} Giraud);

Il nous semble difficile d'admettre que seule l'une de ces théories renferme toute la vérité, car toutes les trois reposent, semble-t-il, sur des faits d'expérience, mais il est difficile de dire laquelle est la plus exacte, si l'on reste sur le terrain de l'expérimentation pure.

Pour conclure à l'action des rayons X sur le sang humain, il nous faut d'autres données. Aux doses moyennes, nous les trouverons dans les études relatives à la roentgenthérapie des leucémies; aux doses faibles ou très faibles, dans les recherches faites tout récemment dans le but d'augmenter par le rayonnement la résistance organique aux infections.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

La Radiothérapie dans les leucémies.

Lorsque les premières recherches expérimentales eurent fait connaître la très grande radiosensibilité des organes sanguiformateurs et, d'une manière générale, des cellules à activité reproductrice intense (Heinecke, Bergonié et Tribondeau, Aubertin et Beaujard), on pensa à utiliser leur action dans le traitement d'affections telles que le lymphadénome, les lymphomatoses généralisées, les leucémies, etc. De toutes, ce sont ces dernières qui ont le plus bénéficié du traitement roëntgénien.

Depuis Erlich, on distingue deux grandes catégories de leucémies chroniques : la leucémie lymphoïde et la leucémie myéloïde, celle-ci étant celle que la radiothérapie améliore le plus, peut-être parce qu'il est plus facile de localiser l'action des rayons X sur la tumeur splénique. Malheureusement, quelles que soient les radiations employées, la guérison est fictive; les rayons X, comme les corps radioactifs, ne font que retarder l'évolution fatale de cette maladie redoutable qu'on a souvent nommée avec

raison : cancer du sang. En effet, après une période de rémission plus ou moins durable après la röntgenthérapie, les tissus leucopoiétiques retrouvent leur activité anormale et s'hyperplasient à nouveau : on assiste à la reprise du mal, souvent même aggravé.

La technique radiothérapique est bien connue aujourd'hui. Elle comporte des irradiations d'intensité moyenne, à l'aide d'un rayonnement très pénétrant, sur les organes qui paraissent responsables du trouble de l'hématopoïèse. Celui qui est à ce titre le plus souvent irradié est la rate, mais on sait aussi qu'il faut agir sur les groupes ganglionnaires et la moëlle osseuse. Or, celle-ci s'étendant dans tout le squelette, c'est l'économie entière qu'il faudrait irradier; ainsi, tout ce qui contribue à l'hématopoïèse (et le tissu conjonctif y joue aussi un rôle) serait soumis à l'action stérilisatrice du rayonnement. Nous n'en dirons pas davantage : la technique des irradiations étant parfaitement détaillée dans tous les manuels. Nous reviendrons simplement sur leurs effets, dans la mesure où ils nous permettront de comprendre l'action des rayons X sur le sang.

CHAPITRE II

Les modifications du sang produites par les irradiations de la Rate dans la Leucémie myéloïde.

1° *Phase d'hyperleucocytose.* — Si l'on examine le sang d'un malade atteint de leucémie myéloïde chronique, venant de subir sa première irradiation splénique on constate, dans les premières heures, une augmentation numérique globale des leucocytes. Celle-ci se produit toujours aux doses moyennes, mais devient moins sensible à chaque séance et ne se manifeste plus en fin de traitement. C'est la même poussée leucocytaire qu'Aubertin avait notée chez l'animal irradié; elle a, selon cet auteur, la même signification chez le leucémique : elle est une polynucléose. Nous ne pensons pas qu'il en soit toujours ainsi : nous avons noté (voir observation) une poussée myéloïde très nette. Cette phase d'hyperleucocytose est éphémère et passe fatalement inaperçue si l'on ne procède pas d'heure en heure à l'examen du sang. Elle paraît sans importance pratique, puisque la diminution du nombre de leucocytes lui est consécutive; elle traduit le coup de fouet donné à un organe en voie de transformation myéloïde qui déverse soudainement dans la circulation ses réserves de polynucléaires, de myéloblastes et de myélocytes. Ces éléments, atteints dans la circulation splénique, paraissent souvent

en voie de dégénérescence, présentent des noyaux mal colorés, indistincts, noyés dans la masse d'un protoplasme criblé de vacuoles et mal délimité à sa périphérie. Ces altérations cellulaires, surtout manifestes à la suite de la première irradiation, semblent moins nettes après les séances ultérieures.

2° *Diminution du nombre des leucocytes.* — Après cette prophase de leucocytose, dont la durée est au plus de dix heures, débute une phase de décroissance des leucocytes. Il nous a paru que cette diminution, très marquée après la première séance, est moins accusée pour les irradiations ultérieures. Nous avons remarqué qu'elle affecte d'abord globalement tous les éléments blancs. Puis l'atteinte porte successivement sur les lymphocytes, sur les polynucléaires, tandis que le nombre des éléments myéloïdes augmente; enfin, l'équilibre se rétablit peu à peu à la fin du traitement. Chaque séance augmente le pourcentage des polynucléaires neutrophiles et diminue celui des myélocytes neutrophiles. Lorsqu'on est arrivé à abaisser le nombre des leucocytes à 40 ou 50.000, la courbe leucocytaire a une tendance au plateau et les irradiations se succèdent sans avoir beaucoup d'action. Souvent, à la suite d'un traitement radiothérapique forcé, parfois spontanément, la courbe fléchit et le nombre des leucocytes se rapproche de la normale. Si l'on se bornait alors à une simple numération globulaire on pourrait croire à la guérison; malheureusement il faut faire entrer en ligne de compte la formule leucocytaire et celle-ci s'avère souvent troublée en dépit de la Röntgenthérapie associée ou non au traitement benzolique. Le Professeur Sabrazès, dans un travail original tout récent (*Gaz. heb. Sciences méd.*, Bordeaux, 13 mai 1921), nous met en garde contre un optimisme facile, si l'on se borne à des constatations quantitatives et fait remarquer la radio et la benzol-résistance des cellules de la lignée granulobasocytaire qui, sous forme de

Mastzellen, persistent dans la formule leucocytaire de certains malades en dépit de tout traitement; en proportions souvent considérables (plus de 10 %).

Le retour à la normale quantitative plus ou moins difficile à obtenir selon la gravité de la maladie s'effectue au bout de plusieurs semaines, comportant chacune une séance d'irradiation splénique d'environ 5 H. (1.000 R) d'un rayonnement assez pénétrant pour que la rate en reçoive dans toute sa profondeur une quantité sensiblement constante.

3° *Action sur les hématies et les globulins.* -- Les leucémiques sont généralement des anémiés, plus ils ont de globules blancs, moins ils ont de globules rouges; il en est qui n'ont plus que cinq hématies pour un leucocyte. Généralement, chez les malades moyennement anémiés, ayant plus de 2.000.000 d'hématies par millimètre cube de sang, la Rœntgentherapie a une action très heureuse: tandis qu'elle provoque la diminution du nombre des leucocytes, elle augmente celui des hématies et c'est pour cette double raison que décroît si rapidement le rapport N.G.B./N.G.R. Il n'en est pas toujours de même chez les sujets très anémiés n'ayant plus qu'un à deux millions de globules rouges. Chez ceux-ci, l'érythropoïèse est déjà si compromise que la moindre atteinte sur les lignées formatrices peut l'annihiler complètement; on voit alors le sang de ces malades s'appauvrir de plus en plus, malgré le passage de la circulation de nombreux normoblastes et la mort survient par anémie rouge aiguë. Il faut donc soumettre ces malades à un contrôle hématologique constant, conduire leur traitement avec les plus grandes précautions, à faibles doses d'abord, et être prêt à l'interrompre dès que la réaction normoblastique, l'anisocytose, la poïkilocytose s'accroissent. Sauf dans ce dernier cas, l'action sur la série rouge paraît complètement indépendante de celle sur la série blanche. Chez le leucémique irradié, l'hémato et la

leucopoièse paraissent être deux phénomènes parallèles mais inverses, ainsi qu'il ressort d'examen du graphique de la page 47. Quant aux globulins, si on les voit dès les premières séances augmenter de nombre; c'est là un pronostic favorable, tous les malades présentant cette réaction érythroblastique devant bénéficier du traitement; et en fait leur nombre croît en proportion de celui des hématies : nous en avons compté jusqu'à 350.000 par millimètre cube de sang.

Troubles sériques chez les leucémiques irradiés.

Helber et Linser avaient pensé expliquer l'action du rayonnement sur les globules blancs par la production de leucolysines. Plus tard Aubertin et Beaujard adjoignirent à leur théorie de l'action directe celle des leucotoxines, d'origine cytolytique, propres à déterminer la leucolyse en surajoutant leur action à celle des Rayons X.

En 1922, M^{lle} Giraud établissait l'existence en substances génératrices de choc, produits de lyse des tissus irradiés, et Lœper mesurait le passage dans le sang des albumines cancéreuses après l'irradiation des tumeurs. Par analogie on devait penser que la diminution de la tuméfaction splénique devait déterminer des effets semblables, et de fait il n'est pas rare de constater chez les leucémiques irradiés de légers accidents de nature anaphylactique et des manifestations toxémiques. Celles-ci comportent la même série de symptômes que Béclère a groupés sous le nom de « Mal des Irradiations pénétrantes »; symptômes d'autant plus marqués que l'action du rayonnement se reproduit plus souvent, ou est plus intense. Les malades qui ont contracté la phobie de l'appareillage radio-électrique éprouvent pendant et à la suite des séances nouvelles une sensation d'angoisse, ont des nausées et à un degré plus élevé deviennent dyspnéiques et lipothymiques; la tension artérielle fléchit.

Il semble que la diffusion de nouvelles toxines d'origine radiolytique imbibé brusquement le système nerveux splanchnique. Ces symptômes d'intoxication ne paraissent pouvoir s'expliquer que par le passage dans le sang de substances toxiques engendrées par le rayonnement.

Il est difficile de dire au détriment de quel tissu elles prennent naissance; cellules de la pulpe, ou leucocytes du sang, ou même d'affirmer qu'elles ne partagent pas leur influence hémoclasique avec une modification moléculaire des albumines plasmatiques ou tissulaires plus ou moins bouleversées par le rayonnement dans leur équilibre colloïdal (1).

Il est difficile aussi de préciser leur composition chimique. Vraisemblablement elles proviennent des matières albuminoïdes libérées par la destruction de cellules aussi radiotensibles que celles des lignées formatives ou de certains globules blancs pathologiques. Sans entrer dans la chimie si complexe des albuminoïdes, ni rechercher à quel groupe d'acides aminés appartiennent ces substances de radiolyse, nous dirons simplement que la destruction d'éléments cellulaires paraît devoir engendrer, pour les nucléines de l'acide urique et de l'acide phosphorique; pour les protoplasmes de l'urée.

Nous avons voulu rechercher par nous-même ces substances, dans un cas de leucémie myéloïde et, si nous n'avons rien trouvé quant aux acides urinaires, nous avons remarqué, au cours du traitement Röntgénien ultra-pénétrant, des variations importantes de la teneur en urée du sang et des urines. Bien avant nous, Aubertin et Beaujard ont signalé l'augmentation post-röntgénienne des acides

(1) Cluzet et Kofmann (*C. R. Soc. de Biol.*, 19-12-21) ont étudié l'action du rayonnement röntgénien sur les colloïdes d'or. Ils ont constaté, « à l'examen microscopique, des échantillons irradiés sans immersion préalable de radiateurs, que le volume des particules a augmenté considérablement, tandis que leur nombre a diminué; ainsi, dans les témoins, les granules sont si nombreux qu'ils ne peuvent être comptés; au contraire, dans les solutions irradiées pendant une heure, on compte facilement 20 à 30 grains dans le champ du microscope ». Les auteurs, qui n'ont constaté ce phénomène que sur les seules colloïdes d'or, pensent qu'il s'agit là non pas d'un phénomène de floculation, mais d'une maturation des particules, due aux rayons X.

urinaires, tandis que Joachim Kurpjuweit et Morgenstern ne la relevaient pas dans des conditions analogues. Le fait tient peut-être à ce que les leucémiques éliminent très mal l'acide urique provenant des nombreux éléments blancs continuellement détruits dans son sang; à ce point que le rein de ces malades présente fréquemment à l'autopsie de nombreux calculs d'acide urique. Quant à l'urée du sang, les auteurs pensent tous que son augmentation après les séances est en rapport avec la désintégration d'albumines lysées ayant subi dans le plasma le métabolisme des matières azotées. Cette manière de voir est en accord avec de très nombreux faits cliniques. Ceux que nous avons relevés semblent établir que l'azotémie d'origine hétérogène n'est pas une règle absolue et qu'à côté d'elle il faut faire une place à l'azotémie autogène possible lorsque le rein se trouve dans le champ ou voisin du champ irradié.

Azotémie autogène par insuffisance rénale au cours du traitement radiothérapique d'un leucémique. — Les constatations suivantes ont été faites en tenant compte de toutes les causes d'erreur possibles. Les dosages d'urée ont été toujours effectués avec le même matériel et pour le malade, dans les mêmes conditions d'alimentation et de temps. Le malade suivi par nous (voir l'observation plus loin) était atteint de leucémie myéloïde chronique. Le traitement conduit par M. le docteur Jagues a comporté seulement des irradiations spléniques d'intensité moyenne (1.000 R. ou 5 H.) réalisées à l'aide de l'appareillage ultra-pénétrant de M. le Docteur Réchou (crédence Gaiffe n° 3). Chez ce leucémique, dont la tumeur splénique reçut à la première séance la dose susdite filtrée sur 0 m/m 5 de cuivre, nous avons vu le taux de l'urée sanguine qui était primitivement de 35 centigrammes passer à 47 en 24 heures après la séance. Nous étions alors au début de nos recherches et cette légère azotémie à laquelle nous nous attendions ne faisait que confirmer dans notre esprit la

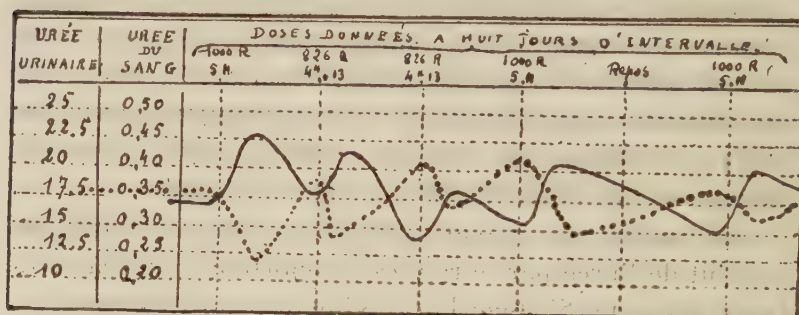
théorie de l'action directe; nous pensions qu'elle était en rapport avec le passage dans le sang de substances protéïdiques libérées par la cytolyse d'éléments blancs. Cette manière de voir était, tout au moins, partiellement une erreur et nous dûmes penser à une autre explication, lorsque nous vîmes se produire simultanément à l'augmentation de l'urée sanguine une diminution de l'urée urinaire. Nous avons constaté à la suite de chaque séance le même phénomène; sa répétition prouve qu'il n'était pas dû à une faute de technique ou à un simple hasard. En présence de ce fait, nous nous sommes demandé sa cause. Au cas où des substances protéolytiques auraient augmenté la teneur uréique du sang, nous aurions constaté, au lieu d'une diminution, une augmentation de l'urée urinaire.

Cela résulte des travaux d'Ambard qui ont établi que le débit de l'urée par le rein est proportionnel au carré de l'urée du sang. Si donc l'urée sanguine croît comme 1, 2, 3, 4, nous devons voir croître l'excrétion de l'urée urinaire comme 1, 4, 9, 16; par conséquent, en appliquant cette loi à notre malade, nous devons, en reprenant les chiffres donnés plus haut pour l'urée du sang voir l'urée urinaire passer de 17 gr. avant la séance à :

$$\frac{(35)^2 \times (47)^2}{17} = 21 \text{ gr. } 8 \text{ après.}$$

Or le dégagement d'azote correspondait pour cette séance à 12 gr.; soit un déficit théorique de 43 % et un déficit réel de 29 %. De ça nous pouvons conclure à coup sûr à une insuffisance rénale d'origine Roëntgénienne; d'autant plus que chez notre malade l'insuffisance d'élimination portait non seulement sur l'urée mais encore sur les Chlorures et les phosphates; ainsi que sur le volume des urines émises en 24 heures. Il n'y a donc pas de règle générale : l'urémie consécutive au traitement radiothérapique

des tumeurs n'est pas toujours due à leur résorption; elle peut être le résultat d'une accumulation de l'urée ordinaire du sang insuffisamment éliminée par un rein devenu déficient. On verra sur le graphique suivant les variations simultanées de l'urée du sang et de l'urée urinaire (voir l'observation complète à la fin de la deuxième partie).



CHAPITRE III

Action des Rayons X sur le Rein.

Les considérations précédentes établissent nettement la possibilité d'une insuffisance rénale post-Röntgénienne, fait nouveau à notre connaissance. Nous l'avons vu se produire lorsque le rein se trouve soit dans le voisinage du champ irradié, soit dans le champ même. Une première question se pose : cette insuffisance se serait-elle manifestée dans les mêmes conditions expérimentales, mais ailleurs que chez un leucémique ? On sait en effet, et M. le Professeur Sabrazès nous l'a fait remarquer à plusieurs reprises, que les leucémiques sont très souvent sujets à des accidents uricémiques, ils ont souvent des coliques néphrétiques dues à l'élimination de calculs et peuvent présenter à l'autopsie des reins remplis de petits calculs d'acide urique. Il est très possible que la destruction röntgénienne des cellules de la pulpe splénique et l'intensité de la leucolyse augmentent après l'irradiation la teneur du plasma en nucléines, corps xantho-uriques et acide urique ; que cet acide urique, déjà en excès dans le rein de ces malades y cristallise et produise, en obstruant les canaux excréteurs, une inhibition sécrétoire réflexe.

Bien que nous n'ayons rien constaté du côté des urines et que notre malade n'ait pas souffert des reins, il est possible que l'uricémie soit responsable de l'azotémie. Deux

autres explications peuvent encore rendre compte de cette dernière :

1° Diminution de la sécrétion urinaire par hypotension artérielle;

2° Action inhibitrice du rayonnement, direct ou secondaire sur l'épithélium rénal.

Toutes deux sont plausibles, car, d'une part, nous avons noté de l'hypotension chez les irradiés et, d'autre part, nous avons pu déterminer expérimentalement chez le cobaye des phénomènes de congestion rénale et des modifications légères de l'épithélium des tubes sécréteurs.

Pour départager leur importance réciproque, il eut fallu procéder au cathétérisme des uretères. Le rein gauche, plus directement intéressé par les rayonnements primaire et secondaire aurait, dans le second cas, donné des urines moins riches en matériaux extractifs que le rein droit, plus éloigné du foyer radiogène. Malheureusement cette opération est longue et douloureuse pour le patient et comme elle ne présentait pas pour lui un caractère de nécessité, nous y avons renoncé. Nous avons pu par contre étudier expérimentalement l'action des Rayons X sur le rein du cobaye.

Conditions de l'expérience : un cobaye est placé à 20 centimètres de l'anticathode d'un tube Coolidge. Intensité dans le tube : 3 milli. Distance d'étincelle équivalente : 0 m. 30. Filtration 2 m/m H. Chaque jour, pendant trois jours, on donne 10 H. à l'animal qui reçoit en tout 30 h. et vingt-quatre heures après la dernière séance on le sacrifie. Les reins sont augmentés de volume, présentent une coloration rouge sombre avec par endroits des taches plus foncées d'aspect ecchymotique. Au microscope, après fixation au liquide de Carnoy et coloration à la thionine picriquée on trouve les lésions suivantes :

1° Ectasie globulaire des capillaires du glomérule de Malpighi.

2° Congestion des vaisseaux capillaires circulant au niveau des tubes contournés, qui indistincts normalement apparaissent largement dilatés avec une lumière bourrée de globules rouges.

3° Altérations cellulaires au niveau de l'épithélium des tubes contournés consistant en : troubles de la colorabilité des noyaux, vacuolisation des protoplasmes. Par endroits on note des phénomènes de karyolyse; la bordure en brosse affaissée par endroits est généralement conservée.

En somme, en plus de la congestion rénale, notée à l'autopsie, nous avons relevé des altérations cellulaires au niveau des tubes contournés, altérations que l'on ne retrouve pas dans le rein du cobaye non irradié et qui doivent être mises au compte des Rayons X. Si l'ensemble des lésions ne permet pas de conclure à l'existence de la néphrite post-roëntgénienne, il permet de comprendre l'influence inhibitrice du rayonnement des doses moins fortes; de l'ordre de celles qu'a subies le leucémique dont il a été parlé plus haut; ce malade n'avait d'ailleurs pas présenté de signes de néphrite. L'analyse chimique révélait seule l'azotémie consécutive aux séances, il est probable que celle-ci relevait au moins en partie de l'inhibition Roëntgénienne sur l'épithélium rénal.

La vulnérabilité de cet épithélium par les Rayons pénétrants ne paraît pas grande; de tous les organes le rein a été jusqu'ici considéré comme le moins radiosensible. Il faudrait (Buschke et Schmitz : *Journ. of Expér. méd.*, 1922) des doses considérables pour arriver à la néphrite. Krause au cours de 300 séances intensives n'a jamais relevé d'albuminurie et conclut que la néphrite post-roëntgénienne est à peu près impossible à produire. Or l'albuminurie est un terme grave de l'évolution des lésions rénales. De ce qu'elle est très rare au cours des radiothérapies intéressant le rein, il ne faut pas conclure que celui-ci n'est aucunement influencé par le rayonnement; avant l'albuminurie qui tra-

duit une atteinte profonde, il y a la congestion, avant la congestion l'hypofonctionnement du rein.

Il faut donc, c'est là notre conclusion pratique, surveiller l'azotémie des malades dont les reins sont accidentellement atteints par le rayonnement, chez qui l'urémie engendrée par la lyse d'albumines tumorales peut s'ajouter à l'urémie autogène par imperméabilité rénale. Il y a lieu chaque fois que faire se peut de protéger les reins des Rayons X. Dans les irradiations spléniques il serait bon de faire placer obliquement le malade afin que les radiations, au lieu de tomber normalement sur le rein gauche, passent tangentiellement à lui; cette précaution diminuerait toujours un peu l'action du rayonnement direct.

Voici l'observation du malade qui nous a permis des constatations quant aux modifications de l'urée du sang.

Il s'agit d'un militaire colonial, G..., 34 ans, sans antécédents morbides, qui a contracté le paludisme au cours d'un séjour au Sénégal en 1911. Il retourne en France, et apparemment guéri, fait la guerre sans présenter d'accès. Il repart au Sénégal en 1920 et les accès palustres réapparaissent. Un examen du sang, fait en juin 1922 à l'hôpital Saint-Louis du Sénégal, montre l'existence du *Plasmodium Falciparum* sans signes hématologiques de leucémie. Rapatrié en décembre 1922 comme convalescent de paludisme, G... tombe malade dans ses foyers et rentre aussitôt à l'hôpital militaire de Toulouse. Il est soigné par MM. les docteurs Izard et Chauvet (à qui nous empruntons la première partie de cette observation). Il a alors l'aspect d'un vieux paludéen, anémié, amaigri et subictérique et se plaint de douleurs dans l'hypochondre gauche. L'examen de cette région montre une très grosse rate l'occupant tout entière, dépassant de cinq centimètres l'horizontale de l'ombilic et descendant vers la fosse iliaque. Le foie déborde aussi les

fausses côtes de quatre centimètres et sa mâtité verticale commence au sixième espace intercostal.

On pense, malgré le caractère de l'hypertrophie splénique, rate descendant vers la fosse iliaque et en raison d'un accès datant de huit jours à peine, à une splénomégalie palustre.

L'examen du sang montra, outre une anémie moyenne, une augmentation considérable des éléments de la série blanche avec réaction myéloïde. On observa par la suite des hémorragies nasales et une stomatorrhagie importante et tenace à la suite d'une avulsion dentaire.

Il y a lieu de discuter le diagnostic entre une leucémie myéloïde vraie et une pseudoleucémie palustre avec leucocytose. MM. Izard et Chauvet concluent à l'existence d'une leucémie myéloïde vraie et insistent sur l'apparition rapide du syndrome qui n'existait pas lors de l'examen du sang de juin 1922, sur l'existence d'une réaction normomégaloblastique qui existe dans l'anémie pernicieuse, mais qu'on n'observe pas dans la leucémie myéloïde, enfin sur l'influence du traitement radiothérapique dont l'action heureuse s'est faite immédiatement sentir en provoquant une diminution considérable de l'anémie avec amélioration de la formule sanguine. A noter toutefois que l'irradiation des épiphyses semble avoir agi beaucoup moins sur la quantité que sur la qualité des éléments blancs alors que l'irradiation splénique agissait au contraire d'une manière beaucoup plus nette sur le nombre que sur la qualité des éléments blancs. Les examens de sang faits à Toulouse en juin 1922 sont consignés dans le tableau suivant :

Formule Sanguine	Avant R. X. 26-2-23	Après Radiotts. splen. 30-3-23	Après Radiotts. epiphy. 2-5-23	Après retour conval. 10-7-23
HÉMATIES	2.880.000	3.980.000	3.900.000	3.800.000
LEUCOCYTES	121.600	62.000	90.000	100.000
F. L.				
Lympho.	5,6	4	1,5	1,8
Moy. Mono. . . .	10	4	5,5	5,4
Grands Mono. . .	4,8	4,25	1,5	2,4
P. N. {	Neutro.	63	74	86
	Eosino.	1,2	0,75	3
	Baso.	2	1,50	0
Myeloneutro. . .	10	6,30	2	8,2
Mélamyeto	3	} 5,75	} 0,5	
Myeloblastes. . .	0,4			

Nous n'avons pas de renseignements sur la technique radiothérapique suivie : nous savons seulement que G... a subi en tout douze séances d'une demi-heure chacune, dit-il, dont cinq sur le genou. Il quitte l'hôpital militaire de Toulouse avec un bon état général et très amélioré. Cette amélioration ne persiste que six mois : la formule leucocytaire révèle la présence de myélocytes et le nombre des leucocytes atteint 100.000 par millimètre cube. Nouveau traitement, puis convalescence.

En février 1924, G... est envoyé à Bordeaux et hospitalisé à Saint-Nicolas. Il se plaint de vertiges de céphalée et d'une grande lassitude générale, souffre de son côté gauche quand il fait une marche un peu longue, un effort, transpire facilement. Il est pâle; l'état général est assez bon, cependant le malade est légèrement amaigri.

A l'examen : rate très augmentée de volume, occupe tout l'hypochondre gauche, atteint en bas la ligne bi-iliaque et

atteint la ligne verticale médiane passant par l'ombilic. Pas de ganglions tuméfiés. A part l'hypertrophie splénique, on ne note cliniquement rien de saillant; le foie paraît cependant un peu augmenté de volume. Température : 37°. Pression artérielle : minima 9, maxima 15. I. O. 3,5.

Examen du sang avant tout traitement.

Hémoglobine colorimétrique 60 %. Temps de coagulation 12'; par millimètre cube de sang : 2.635.000 globules rouges; 155.000 leucocytes. Anisocytose peu accusée; poikilocytose encore moins marquée; polychromatophilie portant surtout sur les mégaloctes. Les plaquettes sanguines sont d'une extrême rareté; présence d'hématies nucléées, normo et mégaloblastes dans la proportion d'une hématie nucléée pour 500 hématies normales.

On décide un traitement purement Roëntgénien, de façon à ce que les modifications du sang ne puissent être imputées qu'à l'action des Rayons X. La rate seule sera irradiée pendant les premières séances, plus tard la moelle osseuse et les ganglions; après, une période de surveillance.

Les conditions physiques du traitement seront les suivantes :

Appareillage : crédence de Gaiffe n° 3.

Distance d'étincelle équivalente 0 m. 40 correspondant à une lésion aux bornes du tube Coolidge de 200.000 volts au minimum.

Tube Coolidge immergé dans l'huile.

Intensité du filament de chauffage : 330 milliampères.

Filtration : 0 m/m 5 Cu.

Distance anticathode-peau : distance anticathode-filtre + hauteur du cône de Salomon (crédence Gaiffe n° 3). Dosage effectué à l'aide de l'ionomètre du Docteur Solomon étalonné pour : 413 R. : chute de 60 divisions.

Toutes les séances ont comporté une dose de 1.000 R. (5 H) rigoureusement exacte (mesurée non par la méthode des temps moyens), mais par la chute de la feuille de l'élec-

troscopie. (Seules les 3^e et 4^e séances, par suite de la déficience du secteur, n'ont comporté que 826 R. ou 4 H 13.)

Les qualités de pénétration et d'homogénéité du rayonnement nous permettent de penser que la tumeur splénique en a reçu dans toute son étendue une quantité sensiblement constante.

Les résultats cytologiques du traitement sont indiqués dans le tableau de la page ; les variations uréiques du sang et de l'urine le sont dans le graphique de la page .

Nous ferons remarquer que si l'amélioration du rapport N.G.B./N.G.R. est sensiblement constante, cela tient au moins autant à la diminution d'ailleurs irrégulière du nombre des leucocytes qu'à la progression du nombre des hématies. Si nous représentons par une courbe les variations numériques des hématies et des leucocytes de notre malade, nous constatons que celle de ces derniers éléments descend brusquement dès la première irradiation (soit qu'il y ait eu destruction directe, changement de la topographie leucocytaire ou stupeur du tissu splénique). La courbe descend en lysis de la troisième à la quatrième irradiation avec tendance au plateau à la suite de cette dernière séance, quand soudainement pendant la période de repos qui la suit elle s'effondre jusqu'à 12.400 leucocytes par millimètre cube de sang.

Au point de vue qualificatif, les résultats sont moins nets. Les premières séances sont généralement suivies d'une poussée myélémique, c'est à partir de la quatrième que le nombre des myélocytes diminue, encore y a-t-il persistance de métamyélocytes à la fin du traitement.

De tous les éléments ce sont les myélocytes qui sont définitivement les plus atteints, tandis que les mononucléaires restent invariables et que les polynéutrophiles augmentent.

Nous avons constaté, pendant le traitement (et nous rappelons que celui-ci ne comportait que des doses moyennes),

Obs. 1. - G. 34 ans - Leucémie myéloïde
Examen du sang avant pendant
et après le traitement Roentgenien

Rayonnement Dates	Moyenne avant	1000 R 6 ^h après	30 ^h après	5 ^e jour	826 R 6 ^h après	30 ^h après	5 ^e jour	826 R 6 ^h après	30 ^h après
Hématies	2.635.000	3.224.000	2.914.000	3.200.000	3.260.000	3.600.000	4.100.000	4.300.000	4.400.000
Leucocytes	155.000	155.000	96.000	100.000	107.000	80.000	64.000	65.000	60.000
NGB	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NGR	17	21	30	32	30	45	61	66	73
Lymphocytes	3	3	3	0	0	0	2	2	3
Moyens mono	4	3	4	6	5	3	8	3	3.5
Grands mono	11	5	8	8	10	9	9	4	5
Polynucléo	61	58	65	65	64	48	55	61	59
Polyeosino	0	1	0	1	0	0	2	0	1
Mastzellen	1	1	1	1	2	0	1	0	1
Métamyelocytes	1	0	0	2	4	10	7	8	6,5
Mélocytes neutro	15	29	18	15	14	27	16	22	21
" eosino	1	0	1	1	1	1	0	0	
Hém. nucl. pour 100 leucocytes	6	7	4	5	4	3	1	2	0

Rayonnement Dates	5 ^e jour	1000 R 6 ^h après	30 ^h après	5 ^e jour	13 ^e jour	1000 R 6 ^h après	6 jours après	1000 R 6 ^h après	Moyenne 10 jours après
Hématies	4.500.000	4.480.000	4.510.000	4.602.000	5.000.000	5.080.000	4.910.000	5.025.000	5.270.000
Leucocytes	51.700	49.100	47.000	47.200	25.000	22.400	16.000	9.300	12.400
NGB	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NGR	86	89	95	98	200	228	306	540	426
Lymphocytes	3	0	2	5	9	5	4	3	6
Moyens mono	3	6	5	3	4	7	5	8	5
Grands mono	7	4	11	9	3	7	10	9	2
Polynucléo	62	65	68	66	68	71	69	75	84
Polyeosino	1	3	1	2	3	2	3	1	0
Mastzellen	0	0	1	1	2	0	0	1	0
Métamyelocytes	4	5	3	3	2	6	4	3	3
Méloc neutro	20	16	8	10	4	2	5	0	0
" eosino	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Hématies nucl. pour 100 leucocytes	0	0	0	0	0	0	0	0	0

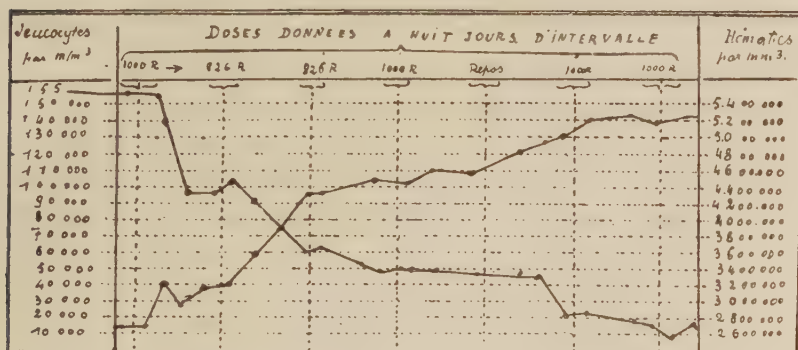
Nota : Le nombre de globulins a continuellement augmenté
L'indice nucléaire 260 avant traitement est après de 340
L'hémoglobine colorimétrique est passée de 60 à 90 %

une augmentation légère du nombre des formes en histolyse.

D'autre part, à partir du troisième et du quatrième jour, nous avons remarqué des leucocytes mal formés que nous avons regardé plutôt comme des myélocytes engendrés par des tissus bouleversés, formes inachevées de premières divisions au moment de la reprise de la leucopdièse.

Du côté des globules rouges, les résultats sont très nets quantitativement et qualitativement : le rayonnement a eu sur l'érythropoïèse une action très heureuse, puisque de 2.635.000 le nombre des hématies, six semaines après le début du traitement était de 5.200.000 et que nous avons constaté dès les premières séances une forte réaction érythroblastique.

On remarque sur le graphique que le nombre des hématies semble croître comme décroît celui des leucocytes, si bien que leurs courbes gardent une allure généralement symétrique (lorsque, comme nous l'avons fait, la même unité portée en ordonnée correspond à 200.000 globules rouges et à 10.000 globules blancs).



Il ressort encore de l'examen de ce graphique que les deux premières irradiations ont eu l'action la plus marquée; qu'à la suite de la troisième la diminution du nom-

bre des leucocytes se ralentit puis s'accuse brusquement avant la quatrième. En somme, au bout de six semaines, comportant en six irradiations un total de 5.652 R. l'ématopoièse qui s'exerçait chez notre malade sur un mode pathologique s'est rapprochée de la normale en même temps que sa rate seule irradiée diminuait de volume et, d'énorme qu'elle était auparavant, devenait imperceptible et disparaissait sous les fausses côtes.

Cependant notre malade n'est pas guéri, il subsiste dans sa formule leucocytaire (voir page 46) en fin de traitement des éléments anormaux (3 % de mélamyélocytes).

CHAPITRE IV

Mécanisme de l'action du Rayonnement sur les éléments figurés du sang.

A) — *Comment, chez les leucémiques, expliquer la diminution du nombre des leucocytes.*

La première idée, celle qui vient tout naturellement à l'esprit, est que les Rayons X agissent sur les éléments blancs pathologiques, très radiosensibles en raison de leur jeunesse et souvent aussi de leur activité karyokinétique, les détruisent directement dans le sang, au niveau des organes irradiés. Cette théorie qui à côté des leucolysines a été émise par Aubertin et Beaujard se base sur l'augmentation post-röntgénienne des leucocytes en histolyse. Celle-ci est plus ou moins marquée mais existe à peu près constamment, elle atteint électivement les myélocytes dans la leucémie myéloïde, et les myélocytes neutrophiles; les mastzellen ou cellules de la lignée granulobasocytaire paraissent au contraire extrêmement radiorésistantes (Cf. ch. II). Les myélocytes atteints par le rayonnement présentent les caractères décrits page 46. Rien ne permet d'affirmer devant ces leucocytes dégénérés que l'action du rayonnement n'a pas été directe. En effet, il ne faut pas oublier que le sang des leucémiques est rempli de cellules

jeunes, myéloblastes ou lymphoblastes, très souvent en voie de karyokinèse. On trouve ces figures de mitose, non seulement dans les cellules primordiales de la série blanche, mais aussi dans celles de la série rouge; leur radiosensibilité s'affirme (ainsi que le montrera M. Sabrazès dans un cas inédit de lymphocytémie) par les phénomènes de cytolysé qui frappent les lymphoblastes et que l'on retrouve à l'examen du sang. Il est peu probable que les lymphoblastes ainsi adultérés aient pu émigrer dans le sang en cet état; il est plus plausible d'admettre que c'est dans la circulation splénique qu'ils ont été touchés par les Rayons X. On peut dès lors se demander ce que deviennent leurs débris cytoplasmiques et nuclééniques ?

Ils sont ou bien la proie des macrophages qui détruisent normalement l'excès des leucocytes du sang leucémique; ou bien, après la lyse du noyau et du protoplasme ils subissent dans le sang le métabolisme général des albuminoïdes et sont éliminés sous forme d'acide urique et d'urée. Dans ce dernier cas, on devrait voir l'excrétion urinaire de ces éléments augmenter après les séances, mais il n'en est pas toujours ainsi, les résultats des auteurs sont à ce sujet assez contradictoires; positifs pour Aubertin et Beaujard, ils ont été négatifs pour Joachim, Kurpjuweit et Morgens-tern. Ces divergences tiennent peut-être à ce que les techniques employées ont été différentes.

Il est beaucoup plus certain que la réaction macrophagique soit pour beaucoup dans l'élimination des déchets cellulaires. Elle existe d'ailleurs lors de tout traitement Röntgénien et a été signalée par Sabrazès dans une récente communication à la Société de Biologie.

« On voit, dit cet auteur, dans des espaces irréguliers que limite le reticulum, des lymphocytes grands et petits cernés par de grandes cellules macrophagiques... Ce phagocytisme s'exerce sur les éléments lymphocytiques; la capacité d'englobement de ces gigantophagocytes va jusqu'à

l'agglomération, dans un même corps protoplasmique d'une quinzaine de lymphocytes, les uns presque intacts, les autres plus ou moins altérés, pycnotiques, fragmentés granuleux.»

Or, ce qu'a remarqué le Professeur Sabrazès dans un ganglion de lymphocytémie subaiguë se passe aussi dans la rate des leucémiques irradiés et il est même permis de supposer que ce macrophagisme exalté par les radiations s'intensifie et provoque la disparition de multiples éléments blancs.

Les irradiations chez les leucémiques ont donc une action leucolytique certaine.

Mais ce processus leucodestructeur ne saurait à lui seul expliquer l'action bienfaisante du rayonnement chez les leucémiques. Il semble ne frapper que les seuls myélocytes et peut-être les lymphocytes, mais il n'atteint pas les polynucléaires dont on ne trouve pas de formes dégénérées dans le sang après les irradiations. Cependant le nombre de ces éléments subit lui aussi une diminution absolue. D'autre part si les Rayons X exerçaient une action purement leucolytique au cours des leucémies, celle-ci serait manifeste après chaque irradiation qui entraînerait une nouvelle diminution du nombre des leucocytes; on verrait la courbe représentative de leurs variations répondre par une chute à chaque séance. Or, on sait que cette courbe à une tendance au plateau, lorsqu'on a réussi à abaisser à 40 ou 50.000 millimètres cubes le nombre des leucocytes; qu'il faut pousser le traitement pour obtenir une amélioration plus marquée.

A la leucocytolyse directe, il faut donc ajouter une autre explication : celle-ci ressort des travaux d'Heinecke : l'action inhibitrice ou destructive du rayonnement sur les lignées formatives des organes hématopoiétiques. Les lésions étudiées par lui (voir première partie) prouvent bien fragilité roentgénienne de ces organes. On a pu objecter

que leurs altérations nécrobiotiques résultaient des très fortes doses employées et qu'aux choses moyennes utilisées en thérapeutique humaine; il ne saurait y en avoir de semblables, que d'autre part, au cas improbable de lésion, celles-ci se restaurent très rapidement, au point que chez l'animal soumis au rayonnement dans les mêmes conditions que l'homme on ne trouve microscopiquement aucune trace de l'action des Rayons. On oublie que la lésion anatomique de la cellule doit être logiquement précédée d'un trouble de la fonction cellulaire. Si la leucopénie ne peut être alors d'origine lésionnelle, elle peut être d'origine inhibitrice. En effet, les tissus sanguiformateurs des leucémiques sont d'une radiosensibilité toute particulière que prouve leur rapide diminution de volume au cours du traitement, par simple arrêt d'une histogénèse désordonnée.

En somme, chez les leucémiques l'action du rayonnement est double, elle procède d'une destruction leucocytaire et surtout de la cessation de l'activité reproductrice pathologique des lignées blanches, c'est-à-dire de la stérilisation partielle des organes leucopoïétiques.

B) Mécanisme de l'action du Rayonnement sur le sang de l'homme sain ou de l'animal d'expérience.

La leuco et la lymphopénie que l'on note chez l'individu sain après les irradiations relève-t-elle des mêmes causes profondes que chez le leucémique ?

Aux doses massives dont le pouvoir destructeur est bien connu, la destruction directe des leucocytes est possible, bien que ceux-ci ne représentent plus comme chez les leucémiques des formes inachevées souvent en mitose, mais au contraire des éléments dont la morphologie paraît stable. Aux doses moyennes, d'un rayonnement pénétrant, de l'ordre de celles employées en thérapeutique (5 à 10 H., 1.000 à 2.000 R.), il devient beaucoup plus difficile d'affirmer la réalité de la lyse leucocytaire. Cependant, après une phase très éphémère d'hyperleucocytose la leucopénie

s'affirme, passe vers la quarante-huitième heure par un maximum et se répare ensuite progressivement. Si on comprend l'hyperleucocytose initiale comme un phénomène d'excitation amenant le déversement dans le torrent circulatoire des polynucléaires en réserve dans les organes sanguiformateurs, on comprend moins bien la leuco et la lymphopénie.

L'examen du sang de sujets irradiés ne révèle plus de formes en voie de dégénérescence du côté des leucocytes, — donc pas de destruction directe —. On a cherché d'autres explications : certains auteurs ont pensé que sous l'influence de produits toxiques libérés dans l'économie par le rayonnement la topographie des leucocytes changeait, que ceux-ci s'amassaient dans les organes lymphoïdes pour en ressortir peu à peu par la suite ; l'examen de coupes en série n'a pas permis de contrôler cette hypothèse que l'on a abandonnée.

Une expérience va nous mettre sur la voie de la vérité : irradiions le riche réseau vasculaire de l'oreille d'un lapin ; nous ne constatons pendant et après l'irradiation que d'insignifiantes modifications (pas de leucopénie, polynucléose légère aux doses moyennes). Mais si nous irradiions l'animal en entier ou si nous localisons le rayonnement aux organes hématopoiétiques (rate, groupes ganglionnaires, diaphyse ou épiphyse d'un os long), nous provoquerons une leucopénie considérable, plus marquée pour les lymphocytes. Pour que ces dernières manifestations se produisent, il est nécessaire que les organes sanguiformateurs soient intéressés par les Rayons X. Les nombreuses cellules lymphoïdes germinales que renferment ces derniers, particulièrement sensibles en raison de leur activité karyokinétique, sont frappées électivement, conformément à la loi de Bergonié et Tribondeau, par le rayonnement. Ces cellules reproductrices, frappées à mort par les doses massives sont inhibées aux doses moyennes et cessent de former

de nouveaux leucocytes, tandis qu'excitées aux doses faibles elles prolifèrent plus rapidement, ce qui se traduit (voir troisième partie) par de l'hyperleucocytose.

Chez le sujet sain, la leucopénie relève donc d'une action indirecte sur les organes hématopoiétiques. Cette manière de voir semble être confirmée par les travaux récents de Jolly et Lacassagne. Ces auteurs ont irradié de petits animaux en même temps qu'ils soumettaient à l'action des Rayons X de petites quantités de sang prélevées sur eux. Ils constatent que les leucocytes irradiés *in vitro* résistent à des doses de rayonnement bien supérieures à celles qui produisent la leucopénie et conservent leur activité pendant un temps supérieur à celui où cet état atteint son maximum. Il ne saurait être question non plus d'une destruction *in vivo* des leucocytes par des produits toxiques dus à l'irradiation des tissus : les leucocytes des prélèvements de sang faits à divers moments après l'irradiation se conservent à la glacière comme ceux du sang irradié *in vitro*.

A ce propos, nous nous permettrons de rappeler que vingt-cinq ans avant Jolly et Lacassagne, des conclusions de même ordre avaient été formulées par MM. J. Sabrazès et P. Rivière dans un compte rendu à l'Académie des Sciences du 3 mai 1897, dont nous rapportons ici l'extrait :

« Recherches sur l'action biologique des Rayons X.

» L'appareil dont nous avons fait usage dans nos expériences était constitué par un tube focus bianodique (de M. Seguy) excité par une puissante bobine de Ruhmkorff donnant, avec un courant d'une intensité de 6 ampères sous 16 volts des étincelles de 35 centimètres de longueur. A l'aide de cette ampoule on observait des radioscopies à une distance de 3 m. 50 et derrière une cloison en planches. Ce dispositif permettait évidemment une facile exploration des membres et du thorax.

» Les objets étudiés étaient disposés à 15 centimètres environ de la source fluorescente; on les entourait de papier noir pour les soustraire aux radiations lumineuses et on les mettait en communication métallique avec le sol.

» 1° *Expériences sur le microbacillus prodigiosus.* — Nous nous sommes proposé d'étudier l'action des Rayons X sur un microbe particulièrement sensible aux changements survenus dans les conditions physico-chimiques de son développement et susceptible de traduire cette sensibilité par des modifications durables et d'une observation facile.

» Le microbacillus prodigiosus répond à ces desiderata, surtout si l'on s'adresse, ainsi que nous l'avons fait, à une race éminemment chromogène.

» Or, si l'on cultive ce microbe à une température dysgénésique de 37°, si l'on modifie en l'alcalinisant fortement, la réaction du milieu, si l'on diminue l'accès de l'oxygène de l'air, si l'on expose la culture aux radiations solaires, à l'action d'une substance nuisible, d'un antiseptique, par exemple, les propriétés pigmentaires s'atténuent et s'effacent progressivement, et, à la longue, bien que les colonies continuent à s'accroître, elles restent plus ou moins incolores. On sait également qu'il suffit d'acidifier par l'acide tartrique le bouillon de culture ou d'élever la température de l'étuve à 50° pour modifier profondément l'aspect des cellules microbiennes qui deviennent filamenteuses et même spirales.

» Il sera donc relativement facile d'apprécier les modifications imprimées à ce microbe par la mise en jeu d'une condition biologique nouvelle; il suffira d'examiner les oscillations du pouvoir chromogène et les variations morphologiques des cellules par rapport à des cultures témoins dans une longue série de générations successives. C'est ainsi que nous avons procédé.

» Les cultures, d'un beau rouge carminé, étaient prélevées sur gélose et déposées, sous forme d'un petit amas

acuminé au centre d'un verre de montre stérilisé enveloppé de papier noir. Les rayons X s'exerçaient directement, à travers le papier, sur la semence, la cavité du verre de montre étant placée en regard de l'ampoule.

» Nous opérions exactement de la même façon à l'aide d'une culture témoin, sauf que le verre de montre recouvert de papier noir était maintenu à l'abri des Rayons X.

» Quotidiennement, pendant vingt jours, nous avons fait agir les Rayons X, une heure durant, sur ce microbe; il était, immédiatement après reporté sur gélose et les cultures en retour servaient l'une après l'autre à continuer l'expérience.

» De même on réensemait tous les jours et dans des conditions identiques la culture témoin.

» Malgré la puissance de notre ampoule, le nombre des passages et la durée de l'exposition aux Rayons X, nous n'avons constaté aucune modification appréciable ou microbacillus prodigiosus, ni dans ses propriétés chromogènes, ni dans ses caractères morphologiques, ni dans sa végétabilité. Ce microbe s'est montré indifférent aux radiations de Röntgen.

» 2° *Expériences sur les leucocytes.* — Deux grenouilles ayant que possible le même volume sont fixées sur le liège à la manière ordinaire.

» Après cautérisation au thermocautère, pour éviter toute hémorragie, d'un point des téguments choisi au niveau de la partie moyenne de l'abdomen, on introduit dans la cavité péritonéale par l'ouverture ainsi faite, un tube effilé, lavé préalablement avec une culture de microbes fournissant des produits à chimiotaxie positive.

» On expose l'une des grenouilles aux Rayons X après avoir pris les précautions mentionnées plus haut. L'autre qui sert de témoin est soustraite à l'influence des radiations par une enceinte métallique.

» On laisse l'expérience en cours pendant plusieurs heures et l'on récolte au bout de ce temps le liquide qui a transsudé dans les tubes. On numère les leucocytes existant dans la lymphé ainsi récoltée et l'on étudie au microscope les éléments figurés qu'elle tient en suspension afin de se rendre compte de phénomènes phagocytaires.

» Or, de nombreuses expériences ainsi conduites, la conclusion qui découle est que les Rayons X ne gênent nullement l'afflux des globules blancs : leur nombre est sensiblement le même dans les deux cas et la phagocytose s'exerce également. Dans quelques expériences, même la quantité de lymphé émanée des grenouilles soumises aux Rayons X était un peu plus grande dans les petits tubes laissés à demeure que celle obtenue avec les témoins.

» 3° *Action des Rayons X sur le cœur.* — Quelques observateurs ont constaté sur l'homme des troubles cardiaques à la suite de l'application des Rayons X. Il nous a paru intéressant de rechercher si le cœur des animaux à sang froid était exposé aux mêmes troubles sous la même influence.

» Les tracés du cœur d'une grenouille placée au-dessous d'une source intense de Rayons X nous ont montré que le rythme de cet organe n'était pas modifié dans ses périodes, même après une exposition de plus d'une heure. »

Ainsi pour expliquer l'action du rayonnement sur le sang de l'individu sain nous revenons à la théorie d'Heinecke. Cet auteur rendait l'atteinte des organes hématopoïétiques responsable de la leucopénie, mais il établissait ainsi que les contemporains une distinction entre le tissu lymphoïde plus sensible et le tissu myéloïde moins sensible au rayonnement. On pourrait s'étonner que ces tissus embryologiquement voisins répondent bien différemment à une même excitation. C'est que précisément Heinecke, en irradiant ses animaux, ne soumettait pas leurs tissus

myéloïde et lymphoïde à la même excitation : le myéloïde, protégé par la paroi osseuse jouant le rôle de filtre avec les rayons mous employés alors, recevait une dose beaucoup plus faible que le lymphoïde qui, de ce fait, paraissait plus rapidement atteint; et Heinecke concluait à son hypersensibilité. Ces expériences seraient à reprendre aujourd'hui avec l'appareillage ultra-pénétrant dont nous disposons. Donc, sauf sur ce point, les conclusions d'Heinecke paraissent vérifiées.

En résumé, nous pensons que les Rayons X, aux doses moyennes, sont incapables de produire la leucolyse chez l'individu sain, tandis que leur action s'avère destructrice sur les globules blancs pathologiques des leucémiques. Il nous semble que leur action prépondérante sur les organes de l'hématopoïèse s'exerce surtout sur les cellules de la série blanche et qu'elle est indépendante de l'action sur la série rouge. Quant aux modifications chimiques du plasma, insignifiantes chez l'individu sain, elles sont importantes chaque fois qu'il y a destruction d'éléments pathologiques et l'augmentation du taux de l'urée s'explique aussi bien par la résorption d'albumines tumorales que par une insuffisance rénale post-roentgénienne.

TROISIÈME PARTIE

Action des doses faibles de Rayons X sur les organes hématopoiétiques et le sang.

Leur application à la thérapeutique de certaines maladies infectieuses.

Ainsi que nous le disions en tête de ce travail, il est permis de penser que les rayons de Röntgen se comportent d'une manière générale vis-à-vis de la matière vivante, de la même façon que d'autres radiations dont ils diffèrent cependant par leur longueur d'onde et leur fréquence. Nous voyons la lumière et la chaleur favoriser la défense organique en excitant le pouvoir phagocytaire des leucocytes, nous savons aussi d'expérience courante la nécrose qu'ils produisent sur nos tissus, lorsque leur action s'y prolonge ou devient trop intense.

Ne connaît-on pas encore l'excitation dangereuse, le coup de fouet, donné à certaines tumeurs par une irradiation trop faible ?

Il est donc infiniment probable que si les rayons X tuent aux très fortes doses, inhibent aux doses moyennes, ils sont capables aux doses faibles de stimuler la vitalité cellulaire.

Nous pensons en particulier qu'ils peuvent, en excitant, dans les organes hématopoiétiques, les lignées formatives, augmenter le nombre des éléments figurés du sang.

Soit que cette hypothèse, soit qu'une autre ait prévalu, de nombreux auteurs ont demandé à la radiothérapie de régénérer le sang trop pauvre en éléments blancs ou rouges de certains malades. En stimulant l'érythro et la leucopoïèse chez un organisme se défendant mal contre une infection, on lui donnera, avec un plus grand nombre de leucocytes, le moyen d'arrêter l'invasion microbienne et de neutraliser ses toxines; avec un plus grand nombre de globules rouges le moyen d'augmenter la respiration profonde de ses tissus.

De là, à penser aux Rayons X dans le traitement de la tuberculose, il n'y a qu'un pas.

Nous ne parlerons ici que de la méthode indirecte par irradiation des organes sanguiformateurs.

Cette méthode a été proposée en 1912 par Manoukhine. Cet auteur irradiant la rate avec de petites doses pensait provoquer, par une leucocytolyse intense, la libération d'anticorps, d'opsonines, d'agglutinines, de bactériolysines contenues dans les globules blancs, substances propres à neutraliser l'action du bacille tuberculeux.

Manoukhine se trompait, puisqu'il n'y en a pas aux doses faibles de leucocytolyse. Il déclara cependant avoir eu des résultats surprenants, toujours favorables, chez plusieurs milliers de tuberculeux à tous les degrés, traités chacun pendant huit à dix semaines à l'aide d'irradiations hebdomadaires de 1 H 1/2 portant sur la rate. Comme malheureusement l'auteur ne donne pas les résultats éloignés de sa méthode, nous pensons que les plus grandes réserves s'imposent devant ses conclusions (1). Il est évident que ni la radiothérapie directe sur les lésions ni l'indirecte sur la rate ne produisent sur des foyers caséifiés le miracle de la *Restitutio ad Integrum*, mais il semble pourtant que la radiothérapie splénique ait, dans la tuberculose pulmo-

(1) On trouvera une critique serrée des travaux de Manoukhine publiée par Réchou dans le *Journal d'Electrolyse et de Radiologie*, 1922, pp. 425-429.

naire, une action favorable. Après Manoukine, Coleschi, Sérena, Verdun et Dausset, Trémolières et Colombier ont obtenu des améliorations allant jusqu'à la disparition de la fièvre et de la toux, de l'expectoration et des sueurs chez de nombreux tuberculeux traités par les irradiations

Trémolières et Colombier ayant irradié la rate, le sternum et la diaphyse des os longs ont obtenu des améliorations de l'état général, l'augmentation des hématies, une leucocytose intense.

Verdun et Dausset signalent chez leurs malades améliorés une leucocytose de 200 % après les séances, avec polynucléose de 80 %, persistance des mononucléaires, diminution des lymphocytes, déviation à droite des images du sang d'Arnetts.

Réchou, en 1922, traite une série de huit malades atteints de tuberculose pulmonaire par irradiations spléniques hebdomadaires (Coolidge à radiateur; dist. d'étincelle équivalente, 20 cm.; intensité dans le secondaire, 2 milli; filtre, 3 mm. Al.; distance beau, 20 cm.; dose par séance, 1 h.). Au point de vue des résultats, il considère trois catégories de malades : 1° ceux dont l'amélioration clinique est nette atteignent 5.000.000 d'hématies par millimètre cube de sang; 2° ceux qui restent stationnaires au double point de vue clinique et hématologique; 3° ceux qui sont aggravés et dont les globules rouges ont diminué jusqu'à 1.000.000 par millimètre cube. L'auteur conclut que :

1° Les irradiations spléniques peuvent, pour des doses de 1 H, améliorer certains malades, mais dans une proportion bien inférieure à celle que donne Manoukhine;

2° Les malades améliorés font de l'érythrémie;

3° Les modifications de la formule leucocytaire sont variables, mais que, généralement, les lymphocytes sont diminués.

Les résultats éloignés paraissent confirmer cette action heureuse du rayonnement. Sur ces huit malades, deux ont

succombé, qui étaient d'ailleurs condamnés par l'étendue de leurs lésions; les six autres, qui ont donné de leurs nouvelles, disent aller bien et travaillent. L'un d'eux, que nous avons vu tout récemment, donc après deux ans, présentait un si bel état général qu'à première vue nous étions loin de penser que nous étions en présence d'un vieux tuberculeux cavitare. Nous avons examiné cet homme, dont les lésions sont sclérosées. On n'entend, à l'auscultation, qu'une grande rudesse respiratoire. Le poids, qui était il y a trois ans de 59 kilos, est à l'heure actuelle de 75 kilos. Le malade, homme instruit, déclare qu'il n'a pas eu d'hémoptysie depuis un an et qu'il attribue son amélioration non seulement aux injections d'huile iodoformée, mais aussi à la radiothérapie.

Enfin, M. Réchou nous a conseillé de reprendre une série de malades, mettant à notre disposition son installation particulière. Nous les avons demandés à M. le médecin-major de 1^{re} classe Dirks-Dilly, qui a bien voulu nous en désigner six parmi ceux qui, ayant déjà bénéficié du traitement habituel, ne pouvaient plus attendre de grande amélioration de la cure sanatoriale. Il est juste de faire remarquer que nos malades, avant toute radiothérapie, étaient déjà en voie d'amélioration et apyrétiques.

Le traitement, conduit par M. le médecin-major Jagues, a été réalisé à l'aide de l'appareil Gaiffe à coolidge immergé dans l'huile; les caractéristiques étaient, à chaque séance, les suivantes : distance d'étincelle équivalente, 0 m. 20; intensité dans le filament, 330 milliA; intensité dans le secondaire, 2 milliA 5; filtre, 2 mm. Al.; distance peau filtre, 0 m. 15. Les doses données ont été définies par l'ionomètre Solomon.

Dans ces conditions, nous avons commencé à faire sur la région splénique de nos malades des irradiations de 184 R (2 chutes de la feuille avec petite capacité). Nous avons contrôlé les modifications du sang après la séance.

Le nombre des leucocytes s'est mis à croître avec rapidité; il était, en moyenne, passé de 10.000 avant la séance, à 60.000 *vingt-quatre heures après*; parallèlement, le nombre des hématies augmentait de 500.000 en moyenne par millimètre cube de sang. Tous les malades n'ont pas présenté la même réaction; ceux qui avaient la plus forte augmentation numérique *leucocytaire avaient la plus faible érythémie*. En voici un exemple :

	AVANT		24 H. APRES	
	HEM.	LEUC.	HEM.	LEUC.
C	3.978.000	12.400	4.900.000	14.450
B	4.402.000	9.400	4.402.000	55.800

La réaction intense que nous avons observée pour 184 R nous paraissant de nature à fatiguer les malades, nous avons préféré, pour les séances suivantes, employer des doses encore plus faibles, mais sans modifier la pénétration du rayonnement, de l'ordre de 1/4 à 1/2 H, répétées tous les huit jours. En six semaines, nous avons donc fait à chaque malade six irradiations spléniques de 92 R. Chacune d'elles a été suivie, dans les vingt-quatre heures, du même phénomène de poussée leucocytaire atteignant 25.000 leucocytes en moyenne, tandis que l'érythémie atteignant 5.500.000 globules rouges dès la deuxième séance, est restée au même point après les autres. Au point de vue de la qualité des éléments blancs, chaque malade a réagi selon un type qui lui a été propre; deux d'entre eux ont fait de la polynucléose, trois de la lymphocytose, un seul de la mononucléose. Nous ne saurions donc conclure à un type de réaction constant, en dehors de l'érythémie et de la leucocytose, encore que celle-ci ne paraisse pas durable. (En effet, les derniers examens de sang faits dix jours après la dernière séance ne révèlent plus la leucocytose énorme qui suivit les premières, atteignant, comme

nous l'avons dit plus haut, le nombre de 25.000 éléments blancs en moyenne par millimètre cube de sang.)

Nous ne pouvons pas non plus affirmer que cette leucocytose immédiate se soit traduite au niveau des lésions par une exaltation de défense phagocytaire. Seule l'étude de l'index opsonique que nous n'avons pas faite nous aurait renseigné. Mais une chose est certaine, c'est que l'augmentation du nombre des hématies intensifie l'hématose générale et stimule par suite l'organisme tout entier. C'est à l'érythrémie que nous attribuons surtout la sensation de mieux-être que nos malades ont accusée en fin de traitement. Voici, d'ailleurs, leurs observations succinctes :

OBSERVATION I

(Due comme les suivantes à l'extrême obligeance
de M. le Docteur Dirks-Dilly.)

C..., jeune soldat, classe 1922, sans antécédents héréditaires. Début brusque en septembre 1923 par une hémoptysie au cours de manœuvres au camp de Mailly, après une période de surmenage militaire et personnel (ce jeune homme continuant à suivre à Paris les cours du Conservatoire de musique pour les instruments à vent).

Entre à l'hôpital sanitaire du Béquet le 12 décembre 1923. Etat général médiocre. Taille : 1 m. 80. Poids : 64 kgs 400. B. K. dans les crachats. Les deux sommets sont fortement pris; à la radio, ils s'éclairent mal à la toux. Chaînes T. B. étendues surtout à gauche. Température : 37°8.

Après trois mois de cure sanatoriale : poids 70 k. 800.

Amélioration de l'état général et des signes stéthoscopiques. Début du traitement Röntgénien à ce moment.

Première séance le 14 mars. 92 R. sur rate (par porte d'entrée ant.). Le malade qui éprouve le lendemain une douleur au creux épigastrique durant une heure est nerveux, manifeste des craintes sur le traitement qu'on lui fait suivre. Nuits agi-

tées. Les réactions s'atténuent dès la seconde séance; sensation d'euphorie; l'appétit augmente.

Après la troisième séance, on constate à droite : augmentation des vibrations. Respiration sensiblement diminuée, râles en plus grand nombre à gauche. Quelques froissements nets surtout en avant.

Après un mois de traitement, le 15, ayant comporté trois séances : poids 72 k. 900. Diminution de l'expectoration. Jamais il n'y eut la moindre réaction thermique.

Pas de signes de condensation nette à droite. Les râles ont disparu; on entend de gros râles sourds nombreux dans tout le poumon droit et une grande partie du poumon gauche.

Frottements persistants. Le malade est beaucoup plus coloré et se sent tout à fait bien.

Examen du sang.

Avant traitement.

3.978.000 globules rouges.

9.400 leucocytes.

Lymphocytes 12

Moyens mono 9

Grands mono 11

Polyneutro 64

Polyesino 4

Mastzellen 0

Après traitement.

5.683.000 globules rouges.

10.200 leucocytes.

Lymphocytes 7

Moyens mono 16

Grands mono 13

Polyneutro 60

Polyéosino 4

Mastzellen 0

OBSERVATION II

Bl..., jeune soldat, classe 1923. Début très insidieux. C'est parce que le malade maigrit qu'on l'examine et dépiste tuberculose pulmonaire. Entrée au Béquet le 4 novembre 1923. Etat général assez bon. Taille : 1 m. 70. Poids : 62 k. 500. Pouls : 76. Apyrexie.

À droite : signes de condensation et d'infiltration nets.

À gauche, on note seulement un peu d'augmentation des vibrations.

Radio. Poumon droit grisé dans les deux tiers supérieurs. Zones de condensation. Gedde dans la région moyenne.

Poumon gauche : rien de nettement anormal.

Début du traitement radiothérapique. — Poids : 67 kgs. Pendant toute sa durée, le malade n'a rien éprouvé de particulier. Pas de changements stéthoscopiques. La toux est moins retentissante.

A la fin du traitement le malade le suit plus fort. Poids : 68 kgs 400; pouls : 76. Pas d'amélioration stéthoscopique. Les vibrations sont toujours fortes.

Examen du sang.

<i>Avant traitement.</i>		<i>Après traitement.</i>	
3.658.000 globules rouges.		5.000.000 globules rouges.	
8.200 leucocytes.		15.100 leucocytes.	
Lymphocytes	4	Lymphocytes	16
Moyens mono	15	Moyens mono	7
Grands mono	9	Grands mono	14
Polyneutro	70	Polyneutro	61
Polyéosino	2	Polyéosino	1,5
Polybaso	0	Mastzellen	0,5

OBSERVATION III

Be..., jeune soldat, classe 1922. Antécédents héréditaires chargés. Père et mère morts de tuberculose.

Tombe malade neuf mois après l'incorporation en août 1923. Hémoptysies. Point de côté à gauche.

Entre au Béquet le 12 septembre 1923. Etat général assez bon. Taille : 1 m. 76. Poids : 65 kgs. Pouls : 96.

A droite : sonorité et respiration très diminuées. Râles Joints, sourds, disséminés. Un gros épaissement pleural voile le ramollissement profond.

A gauche : condensation et infiltration avec caverne.

Radio : poumons droit presque noir. Géode possible. Poumon gauche plus clair. Géode. Grosses chaînes T. B.

Poids : 72 k. 900. Début de la Rœntgenthérapie dans ces conditions. Après deux séances, amélioration stéthoscopique nette, râles beaucoup plus discrets, plus secs et plus fins.

Pas d'incidents au cours du traitement.

A la fin : poids : 73 k. 500. Pouls : 88. A l'auscultation, on entend des râles secs. Augmentation toujours manifeste des vibrations vocales.

L'état est excellent, le malade se sent très bien.

Examen du sang.

<i>Avant traitement.</i>		<i>Après traitement.</i>	
4.650.000 globules rouges.		5.500.000 globules rouges.	
8.370 globules blancs.		17.400 globules blancs.	
Lymphocytes	20	Lymphocytes	37
Moyens mono	7	Moyens mono	3
Grands mono	9	Grands mono	4
Polyneutro	62	Polyneutro	54
Polyéosino	1	Polyéosino	2
Mastzellen	0	Mastzellen	0

OBSERVATION IV

L..., très ancien malade ayant fait plusieurs séjours au Béquet. A été gazé et fait prisonnier. Est tombé malade en Allemagne. Type de tuberculeux fibreux; sujet à des poussées congestives.

Excellent état général avant le traitement, poids : 67 k. 200.

Après la seconde irradiation survient une poussée de pleurocongestion, avec fièvre, crachats hémoploïques qui fait suspendre le traitement. Sa résolution ne demande que huit jours et le malade qui avait constaté du bien-être après les premières séances demande à les continuer.

A la fin du traitement : amélioration nette, le malade crache et tousse moins. Les vibrations sont toujours fortes, mais les râles sont beaucoup plus discrets et fins,

Examen du sang.

<i>Avant traitement.</i>	<i>Après traitement.</i>
4.643.000 globules rouges.	5.800.000 globules rouges.
9.300 globules blancs.	12.100 globules blancs.
Lymphocytes 15	Lymphocytes 21
Moyens mono 7	Moyens mono 5
Grands mono 9	Grands mono 8
Polyneutro 65	Polyneutro 63
Polyéosino 4	Polyéosino 3
Mastzellen 0	Mastzellen 0

OBSERVATION V

B..., classe 1922. A été ajourné une fois pour faiblesse de constitution. Cintracte les oreillons le 20 juillet 1923. Vingt jours après, hémoptysie. Entre au Béquet le 25 octobre 1923. Etat général médiocre. Taille : 1 m. 76. Poids : 63 kgs. Pouls : 140. Température : 37,5. Expectoration rare.

A droite : diminution du murmure vésiculaire.

A gauche : sonorité très diminuée. Augmentation des vibrations; nombreux foyers de râles s/crépitants dans le lobe supérieur.

Radio : à droite : chaînes T. B. marquées; à gauche : plages pommelées avec zones de condensation.

Au début du traitement : poids : 64 k. 500. (Le malade avait atteint 67 k. 200 deux mois avant). Pendant sa durée, on ne note pas de changements à droite, mais à gauche les foyers paraissent se localiser. Pas d'antécédents.

A la fin du traitement, le malade dit qu'il se sent plus fort, pas de changements stéthoscopiques. Poids : 67 k. 900.

Examen du sang.

<i>Avant traitement.</i>	<i>Après traitement.</i>
4.402.000 globules rouges.	4.960.000 globules rouges.
9.450 globules blancs.	8.800 globules blancs.

Lymphocytes	6	Lymphocytes	4
Moyens mono	10	Moyens mono	8
Grands mono	9	Grands mono	»
Polyneutro	69	Polyneutro	75
Polyéosino	6	Polyéosino	2
Mastzellen	0	Mastzellen	0

OBSERVATION VI

P..., classe 1922. Ajourné pour faiblesse une première fois, puis incorporé en mai 1923. Fils d'alcoolique. Deux sœurs mortes de tuberculose. Début assez brusque en septembre 1923. Se met à tousser et maigrit rapidement. Est hospitalisé dès la première consultation. Entre au Béquet le 4 novembre 1923.

Etat général assez bon. Taille : 1 m. 63. Poids : 58 k. 500. Pouls : 76.

A droite : peu de signes de condensation; quelques petits craquements fins sous la clavicule.

A gauche : respiration très diminuée; râles disséminés dans tout le poumon.

Radio : poumon droit : sommet clair s'éclairant bien à la toux. Chaînes T. B. moyennement marquées; taches sombres vers l'hémidiaphragme droit.

Poumon gauche : moins transparent, mais s'éclairant bien à la toux; zone sombre triangulaire à contours flous, à base axillaire et à sommet biliaire.

Avant le traitement : poids : 64 kgs. On ne trouve plus de rate à droite; à gauche, on note seulement, à trois travers de doigt au-dessous de la clavicule, des râles sous-crépitaux sourds qu'on retrouve en arrière au niveau de la zone d'alarme.

Le traitement roentgénien a été bien supporté.

A la fin, le poids est de 65 kilos. Pouls, 80.

Le poumon droit paraît sain.

A gauche, on note la persistance, dans la zone sous-claviculaire du foyer, de râles, mais ceux-ci sont diminués.

Le malade se sent mieux qu'avant le traitement.

Examen du sang.

<i>Avant traitement.</i>		<i>Après traitement.</i>	
4.495.000 globules rouges.		5.355.000 globules rouges.	
6.800 globules blancs.		11.900 globules blancs.	
Lymphocytes	18	Lymphocytes	10
Moyens mono	7	Moyens mono	13
Grands mono	9	Grands mono	8
Polyneutro	64	Polyneutro	68
Polyéosino	2	Polyéosino	1
Mastzellen	0	Mastzellen	0

En résumé, les petites irradiations spléniques auxquelles nous avons procédé chez ces six malades atteints de tuberculose pulmonaire semblent avoir eu une influence heureuse sur leur sang et avoir retenti favorablement sur leur organisme entier.

Cette thérapeutique indirecte, dont l'action est de réveiller la résistance organique et de stimuler les échanges vitaux, s'adresse moins à des tuberculeux cavitaires aux lésions indélébiles qu'aux pré-tuberculeux dont la vitalité décroissante demande à être stimulée. Cependant, elle n'est pas encore au point; sa technique a besoin d'être précisée et doit être établie sur les bases suivantes :

1° Excitation simultanée par le rayonnement de tous les organes hématopoiétiques, c'est-à-dire non seulement de la rate, mais de tous les ganglions, de tous les tissus mésenchymateux, dont le rôle sanguiformateur s'ajoute à celui des organes précités et de la moëlle osseuse;

2° Rayonnement très pénétrant, pour que la dose reçue par les tissus superficiels ou profonds soit sensiblement constante;

3° Doses très faibles de l'ordre de 0 H 75 à 0 H 50, souvent répétées.

C'est donc l'irradiation totale du corps humain que devront réaliser les radiothérapies futures des maladies infectieuses. Cette méthode, déjà employée par Pais, a donné à cet auteur des résultats bien supérieurs à ceux des irradiations locales.

Nous pourrions encore, pour achever ce chapitre, parler des modifications du sang des radiologues; mais comme nous n'en tirerions aucune conclusion pratique, nous préférons nous en tenir là.

CONCLUSIONS

Les doses faibles et très faibles (1 H max.) agissant sur les organes hématopoïétiques déterminent leur hyperactivité. Celle-ci se traduit dans le sang par l'augmentation régulière et durable du nombre des hématies et par une hyperleucocytose passagère.

Les doses moyennes et fortes diminuent l'activité de ces mêmes organes dont l'hypofonctionnement explique la leuco et la lymphopénie chez les sujets sains. Chez les leucémiques elles détruisent certaines cellules pathologiques du sang d'où leur réelle efficacité pour cette double raison dans le traitement des Leucémies.

Les Rayons X deviennent destructeurs aux doses massives. Leur action sur les cellules de la matière vivante est proportionnelle à leur intensité ; leur pouvoir biologique est tout d'abord d'exciter, puis d'inhiber les fonctions cellulaires et de déterminer, lorsque leur action se prolonge, leur arrêt définitif et enfin la mort de la cellule.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

SABRAZÈS

Vu :

Le Doyen,

C. SIGALAS

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 12 Mai 1924.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS

BIBLIOGRAPHIE

1897. J. SABRAZÈS et P. RIVIÈRE. — Recherches sur l'action biologique des Rayons X. *Comm. Ac. Sc.*, 3-5-97.
1900. J. SABRAZÈS. — Hématologie clinique, leucocytose, leucémie et adénie. Extrait des *C. R. V^e Congrès français de Médecine*, Lille, 1899.
1904. AUBERTIN et BEAUJARD. — *Archives générales de Médecine*, 26-7-04.
- BERGONIÉ et TRIBONDEAU. — Action des Rayons X sur le testicule du rat blanc. *Gaz. hebdomadaire de Sc. méd. Bordeaux*, n^{os} 36 et 37.
- BAERMAN et LINSE. — Ueber die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. *Münchener Med. Wochenschr.*
- HIRCHFELD. — Wirkung der Röntgenstrahlen. *Kl. Ther. Wochenschr.*
- MILCHNER et MOSSE. — Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. *Berliner Kl. Wochenschrift.*
1905. BEAUJARD. — La radiothérapie dans les leucémies. Thèse de Paris.
- HELBER et LINSE. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. *Münchner Med. Wochenschrift.*

- HOLZKNECHT. — Bericht über die Sitzung der Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde. *Wiener Med. Wochenschr.*
- RUBINATO. — Sur les formes en destruction des leucocytes et sur leurs rapports avec l'excrétion de l'acide urique. *Folia hematologica*, 781-782.
- 1906. BELOT. — On the influence of the influence of the X Rays on the hematopoietic system. *Arch. X Rays*, London.
- BENJAMIN, REUSS, SLUKA, SCHWARTZ. — Beitrage zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. *Wiener Kl. Wochenschr.*
- KLEINBERGER et COLONA. — On the formation of a specific leucotoxin in the blood serum as a consequence of Röntgenirradiation in Leucoemia, pseudoleucoemia and lymphosarcoma. *Arch. Röntgen Rays*, London.
- KRAUSE. — Experimentelle studien ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. *Verhandlung der deutschen Gesellschaft*, Hambourg.
- 1907. *Archives d'Electricité médicale*, Bordeaux, tome XV.
- 1908. SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE. — Action des Rayons X sur le sang et la moëlle osseuse. *C. R.* de mai.
- STENGEL et PANCOAST. — Anew and more rational method of treatment of leukâmia by X Rays. *Journ. of the Am. Med. Association*.
- 1909. AUBERTIN et BORDET. — Action des Rayons X sur le thymus. *Arch. des maladies du cœur*.
- WOLER. — Expériences sur l'action des rayons de Röntgen sur le sang de l'homme. *Zeitschrift für Med. Eleck. und Röntgenkunde*.
- 1910. CETTINGER, FIESSINGER et SAUPHAR. — Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique. *Arch. des maladies du cœur*, p. 297.
- J. SABRAZÈS. — Leçon clinique sur un cas de lymphocytémie chronique avec anémie grave. Vigot, édit., Paris.

1911. BERGONIE et SPEDER. — Sur quelques formes de réaction précoce après les irradiations de Röntgen. *Arch. Elec. Med. Bordeaux*, p. 241.
— JAGIE, SCHWARZ, SIEBENROCK. — Action des Rayons X sur sang des radiologues. *Berliner Kl. Wochenschr.*
1912. AUBERTIN. — Recherches sur le sang des radiologues. *Arch. Elec. Méd.*, p. 328.
— NOGIER et REGAUD. — Les effets biologiques des hautes doses de Rayons X durs sélectionnés par filtration. *Paris Médical*, pp. 117-124.
1913. J. SABRAZÈS. — Le globule rouge à l'état pathologique, les leucocytes à l'état pathologique. Articles du *Traité du sang* publié sous la direction de Gilbert, Weinberg, Boidin. J.-B. Baillière, édit., Paris.
— ACHOFF, KRONIG, GAUSS. — Zur frage der Beinflussung tiefliegender Krebse durch strahlende energie. *Münchener Med. Wochenschr.*
— CUMBERBATCH. — Fatal leucopenia following X ray treatment. *Arch. Röntgenray London*, t. XVIII.
1914. CLUNET. — Pouvoir destructif et pouvoir stimulant des rayons X. *Röntgen Soc. Londres*, t. X.
— OLLINO. — Influenza diretta dei raggi Röntgen sulla milza. *Radiologica Medica*, p. 310.
— SELDIN. — Wirkung der Röntgenstrahlen auf innere organe und der gesamt organismus der Tiere. *Forschritte auf Gebiete der Röntgenstrahlen*.
— SERENA. — I concetti di Manoukhine sulla leucocitosi provocata artificialmente collazione dei raggi X.
1915. DA SILVA MELLO. — Ueber die Wirkung der strahlenden Energie auf das Blut und die Blutbildendeorgane, *Strahlentherapie*, t. VI, p. 387-397.
— *Clinica Medica Italiano*. — Influenza dei raggi sugli elementi ematiche in vivo et in vitro.
— PORTIS. — Blutchanges in wokers with the Röntgen-rayand apparatus for protection. *Journ. off. Am. Med. Association*, t. LXV, p. 20.

1916. ARNOLD. — Ueber Blutverhandlungen Bei Tiefenbestrahlung malignen Tumoren. *Münch. Med. Wochenschr.*, n° 5.
1918. BECLERE. — The penetrating irradiations sickness. *American Journ. of Radiology*.
1919. CHEVALIER. — Recherches expérimentales sur les leucocytes irradiés. *C. R. Soc. de Biologie*, t. LXXXII.
 - HILL, MORTON, WITHERBEE. — De l'action des rayons X. *Journ. of Exper. Med.*, t. XXIX, p. 84.
 - MOTTRAM et CLARKE. — The leucocytic blood content of those handling radium for therapeutic purposes. *Arch. Rad. et Elec. London*, t. XXIV.
 - H. TAYLOR, WITHERBEE, MURPHY. — Etudes sur les effets des Rayons X, leur action destructive sur les éléments du sang. *Journ. of experimental Medicine*, p. 52.
 - THOMAS, TAYLOR, WITHERBEE. — Etudes expérimentales sur les effets des Rayons X. Action stimulante sur les lymphocytes.
 - E. ROSENTHAL. — Weitere Erfahrung ueber die Behandlung der Leukämie mit tiefenbestrahlung. *Berliner Kl. Wochenschr.*
 - RUSS, CHAMBERS, SCOTT, MOTTRAM. — Etudes expérimentales avec de petites doses de Rayons X. *Lancet*, London, 26-4-19.
 - ZOELLNER. — Verhalten des hematopoietischen systems unter dem Einfluss von strahlen. *Strahlentherapie*, t. IX, fasc. 2.
1920. J. SABRAZÈS. — Hematies a ponctuations basophiles. Poinat, édit., Paris.
 - WEINBERG. — Influence de l'exposition aux Rayons X sur l'évolution de la tuberculose. *Schweitzer Med. Wochenschr.*, t. I.
1921. BECLÈRE. — Que doit-on espérer et que peut-on craindre en Radiothérapie profonde de rayons très pénétrants? *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, sept. 1921.
 - M^{re} GIRAUD, G. GIRAUD, L. PARÈS. — La crise hémoclasique du mal des irradiations pénétrantes. *Presse Méd.*, 17-9-21.

- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — L'action de la radiothérapie sur le passage dans le sang des albumines des tumeurs. *C. R. Soc. de Biologie*, 9-7-21, p. 279.
- LOWEL et GULLAND. — Indications de la radiothérapie dans les maladies du sang. *British Med. Journ.*, p. 3164.
- MASSIERI. — Influenza della radiotherapia sulla composizione morfologica del sangue. *Gaz. degli Hospitali*, n° 81.
- OPPENHEIMER. — Beitrag zur Röntgenbehandlung der Leukämie. *Berliner Kl. Wochenschr.*, n° 46.
- SYDNEY RUSS. — Effets des Rayons X et du radium sur les globules du sang. *British Med. Journ.*, p. 3164.
- RUSS et MOTTRAM. — Lymphopenia following exposure to soft X Rays and the B Rays of radium. *Journal of Exper. Med.*, p. 271-274.
- BROCA. — Rapport sur les dangers des irradiations pénétrantes et le moyen de les éviter. *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, p. 414-418.
1922. M^{lle} GIRAUD, G. GIRAUD et L. PARÈS. — Recherches expérimentales sur la genèse de la crise hémoclasique des irradiations. *Presse Méd.*, 14-10-22, p. 885.
- WILLIAM PETERSEY, CLARENCE et ACHOF. — Stimulation des organes par la Radiothérapie. *Journal of Radiology*.
- A. KERGOHEN. — Du traitement de la tuberculose par les rayons de Röntgen, tel qu'on le conseille actuellement en Allemagne. *Arch. d'Elec. Méd.*
1922. F. HILPERT. — Traitement de la Tuberculose par les rayons de Roentgen; Strahlentherapie.
1922. WOLLMERHAUSER et EPINGER. — L'irradiation de la rate dans les hémorragies génitales. *Munch. Med. Wochenschr.*
1922. RÉCHOU. — Rapport sur la Radiothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, p. 425-429.

1922. J. SABRAZÈS. — Signification pathologique des formes anormales des globules blancs du sang. *Rapport au Congrès de Médecine française*, XVI^e session, Paris.
1923. AZOULAY. — Rayons X et phénomènes de choc. *Vie Médicale*, 5-10-23.
1923. MOUQUIN. — L'action des rayons X et en particulier des rayons pénétrants sur les éléments figurés du sang. Thèse de Paris.
1923. J. JOLLY et A. LACASSAGNE. — De la résistance des leucocytes du sang vis-à-vis des rayons X. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LXXXIX, n^o 24, p. 379.
1924. J. SABRAZÈS et ROUSLACROIX. — Sarcoleucémie à marche rapide de formule composée surtout hémocytoblastique avec hémohistioblastes. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XC, p. 569.
1924. J. SABRAZÈS. — Teneur élevée du sang en myéloblastes et granulobasocytes, lignée granulobasocytaire radio et benzolrésistante, dans un cas de leucémie myéloïde chronique chez une femme âgée de 68 ans. *Gaz. hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, n^o 11, p. 162.

